

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

552 065

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Oktober 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/089931 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 401/04,
A61K 31/415, A61P 25/28

(74) Anwalt: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse
250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/002353

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. März 2004 (08.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 15 572.4 5. April 2003 (05.04.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHIEMANN, Kai
[DE/DE]; Am Rödergraben 8, 64342 Seeheim-Jugen-
heim (DE). ACKERMANN, Karl-August [DE/DE];
Am Pfarrweiher 40, 64372 Ober-Ramstadt (DE). ARLT,
Michael [DE/DE]; Im Stenger 7, 64665 Alsbach (DE).
FINSINGER, Dirk [DE/DE]; Pippingerstrasse 33, 81245
München (DE). SCHADT, Oliver [DE/DE]; Eschen-
strasse 32, 63517 Rodenbach (DE). VAN AMSTERDAM,
Christoph [DE/DE]; Schepp-Allee 47, 64295 Darmstadt
(DE). BARTOSZYK, Gerd [DE/DE]; Kreuzstrasse 57,
64331 Weitstadt (DE). SEYFRIED, Christoph [DE/DE];
Mathildenstrasse 6, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE).

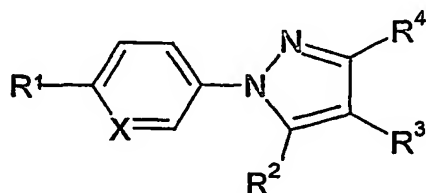
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED PYRAZOLES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PYRAZOLE



(I)

(57) Abstract: The invention
relates to the compounds of formula
(I) and the salts and solvates thereof,
wherein X, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are
defined as in claim 1. The inventive
compounds are suitable as ligands
of 5 HT receptors.

(57) Zusammenfassung: Die
Verbindungen der Formel (I) sowie
deren Salze und Solvate, worin
X, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in

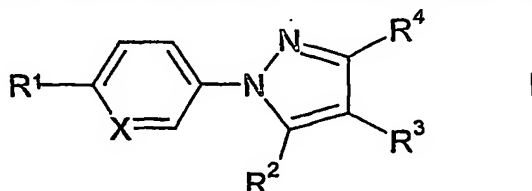
Anspruch (1) angegebenen Bedeutungen aufweisen, eignen sich als Liganden von 5 HT-Rezeptoren.

WO 2004/089931 A1

Substituierte Pyrazole

Die Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der Formel I

5



worin

10

X CH oder N,

R¹ H, A, Hal, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, CF₃, NO₂, CN, C(NH)NOH oder OCF₃,

15

R² (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder CF₃,

R³, R⁴ H oder einen organischen Rest, insbesondere (CH₂)_nCO₂R⁵, (CH₂)_nCOHet, (CH₂)_nCON(R⁵)₂, (CH₂)_nCOO(CH₂)_nHet, CHO, (CH₂)_nOR⁵, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nN(R⁵)₂, CH=N-OA, CH₂CH=N-OA, (CH₂)_nNHOA, (CH₂)_nN(R⁵)Het, (CH₂)_nCH=N-Het, (CH₂)_nOCOR⁵, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂OR⁵, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂OCF₃, (CH₂)_nN(R⁵)C(R⁵)HCOOR⁵, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂COHet, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂Het, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂Het, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂N(R⁵)CH₂COOR⁵, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂OR⁵, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂N(R⁵)₂, CH=CHCOOR⁵, CH=CHCH₂NR⁵Het, CH=CHCH₂N(R⁵)₂, CH=CHCH₂OR⁵, CH=CHCH₂Het, (CH₂)_nN(R⁵)Ar, (CH₂)_nN(COOR⁵)COOR⁵, (CH₂)_nN(CONH₂)COOR⁵, (CH₂)_nN(CONH₂)CONH₂, (CH₂)_nN(CH₂COOR⁵)COOR⁵, (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)COOR⁵, (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)CONH₂, (CH₂)_nCHR⁵COR⁵, (CH₂)_nCHR⁵COOR⁵, (CH₂)_nCHR⁵CH₂OR⁵, wobei jeweils einer der Reste R³ oder R⁴ die Bedeutung H aufweist,

20

30

35

R⁵ H oder A

- 5 A unsubstituiertes oder durch Hal oder CN substituiertes
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Cycloalkyl mit 2 bis 4
C-Atomen, mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 10 C-
Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 10 C-Atomen oder Cycloalkyl mit
4 bis 7 C-Atomen,
- 10 Het einen Heteroatome enthaltenden organischen Rest,
insbesondere einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach
durch A und/oder Hal substituierten, gesättigten, ungesättigten
oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen
oder einen ein oder zwei Heteroatome enthaltenden linearen
Rest mit 1 bis 15 C-Atomen,
- 15 Ar einen aromatischen organischen Rest, insbesondere einen
unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A und/oder
Hal, OR⁵, OOCR⁵, COOR⁵, CON(R⁵)₂, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁵,
CF₃ oder SO₂CH₃ substituierten Phenylrest,
- 20 n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5
- und
- Hal F, Cl, Br oder I
- 25 bedeuten, sowie deren Salze und Solvate, Enantiomere und Racemate,
insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate, zur
Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die durch die Bindung der
Verbindungen der Formel I an 5 HT-Rezeptoren beeinflusst werden
können. Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen
30 aufzufinden, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden
können. Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre
Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle
pharmakologische Eigenschaften besitzen. Gegenstand der Erfindung sind
insbesondere die in den Beispielen genannten Verbindungen, die die in der
35 vorliegenden Anmeldung geschilderten Eigenschaften und
Verwendungsmöglichkeiten der Verbindungen der Formel I aufweisen.

Ähnliche Verbindungen sind beispielsweise aus DE 2201889, DE 2258033 oder DE 2906252 bekannt.

5 Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I als Liganden von 5-HT-Rezeptoren, insbesondere von 5-HT_{2A}- und/oder 5-HT_{2C}-Rezeptoren und können in der Human- und Veterinärmedizin zur Prophylaxe und Behandlung verschiedener Krankheiten des zentralen Nervensystems, wie z.B. Schizophrenie, Depression, Demenz, Parkinsonsche Krankheit, Morbus Alzheimer, Lewy
10 Bodies Dementia, Huntington, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, neurodegenerativen Erkrankungen und anderen kognitiven Beeinträchtigungen, sowie Nikotinabhängigkeit und Schmerzen verwendet werden.

15 Insbesondere bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Psychosen, neurologischen Störungen, amyotropher Lateralsklerose, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder
20 zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD) verwendet.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit wertvolle
25 pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen eine starke Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweisen, weiterhin zeigen sie 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften.

30 Insbesondere bevorzugt ist daher Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

35 Zum in-vitro Nachweis der Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren kann beispielsweise folgender Test (Beispiel A1) herangezogen werden. Die 5-HT_{2A}

Rezeptoren werden sowohl [^3H]Ketanserin (eine Substanz, die für ihre Affinität zum Rezeptor bekannt ist) als auch der Testverbindung ausgesetzt. Die Abnahme der Affinität von [^3H]Ketanserin zum Rezeptor ist ein Anzeichen für die Affinität der Testsubstanz zum 5-HT_{2A} Rezeptor. Der Nachweis erfolgt analog der Beschreibung von J.E. Leysen et al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314 oder wie z.B. auch in EP 0320983 beschrieben.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als 5-HT_{2A} Rezeptor-Antagonisten kann in vitro analog W. Feniuk et al., Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard JR, Oxford University Press, New York, 1989, p.110, gemessen werden. So wird die Kontraktilität der Rattenschwanzarterie, hervorgerufen durch 5-Hydroxytryptamin, durch 5-HT_{2A} Rezeptoren vermittelt. Für das Testsystem werden Gefäßringe, präpariert aus der ventralen Rattenschwanzarterie, in einem Organbad mit einer sauerstoffgesättigten Lösung einer Perfusion unterzogen. Durch Eintrag ansteigender Konzentrationen an 5-Hydroxytryptamin in die Lösung erhält man eine Antwort auf die kumulative Konzentration an 5-HT. Danach wird die Testverbindung in geeigneten Konzentrationen in das Organbad gegeben und eine zweite Konzentrationskurreve für 5-HT gemessen. Die Stärke der Testverbindung auf die Verschiebung der 5-HT induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentrationen ist ein Maß für die 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaft in vitro.

Die 5-HT_{2A}-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog M.D.Serdar et al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205, bestimmt werden.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateral-

sklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven
5 Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD; z.B. WO 9524194), Angstzuständen sowie physiologischen Veränderungen, die mit Angstzuständen einhergehen wie z.B. Tachycardie, Tremor oder Schwitzen (z.B. EP 319962), Panikattacken, Psychosen, Schizophrenie, Anorexie, zwanghaften Wahnvorstellungen, Agoraphobie,
10 Migräne, der Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch wie z.B. von Alkohol, Opiaten, Nikotin, Psychostimulantien wie z.B. Kokain oder Amphetaminen (z.B. US 6004980), Sexualfunktionsstörungen, Schmerzzuständen aller
15 Art und Fibromyalgie (z.B. WO 9946245).

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung extrapyramidaler Nebenwirkungen (extrapyramidal side effects EPS) bei der neuroleptischen Drogentherapie. EPS ist gekennzeichnet durch Parkinson-ähnliche Syndrome, Akathisie und dystonische Reaktionen (z.B. EP 337136).
20 Weiter sind sie geeignet zur Behandlung der nervösen Anorexie, Angina, Reynaud's Phänomen, koronaren Vasospasmen, bei der Prophylaxe von Migräne (z.B. EP 208235), Schmerz und Neuralgien (z.B. EP 320983), zur Behandlung des Rett-Syndroms mit autistischen Charakterzügen, des Asperger-Syndroms, des Autismus und autistischen Störungen, bei
25 Konzentrationsmangelzuständen, Entwicklungsstörungen, Hyperaktivitätszuständen mit mentaler Unterentwicklung und stereotypen Verhaltenszuständen (z.B. WO 9524194).

Desweiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, thrombotischen Erkrankungen (z.B. WO 9946245), Hypertension und gastrointestinalen Erkrankungen.

Ferner sind sie geeignet zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen sowie extrapyramidaler Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2,
35 Zeile 24-30 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiter zur Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung. Sie sind auch zur Prophylaxe und Behandlung von Vergiftungserscheinungen bei der Gabe von Ergovalin bei Tieren geeignet.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (WO 99/11641, Seite 3, Zeile 14-15). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden. Als andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11641 auf Seite 13, Zeile 20-26 genannten Verbindungen in Frage.

Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT₂-antagonistische Wirkungen zeigen, sind beispielweise in der EP 0320983 beschrieben. In der WO 99/11641 sind Phenylindolderivate mit 5-HT₂-antagonistischen Eigenschaften beschrieben.

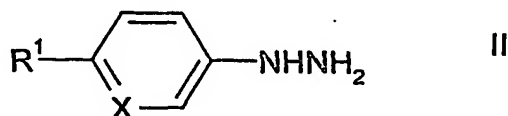
Keines der oben genannten Dokumente beschreibt jedoch die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen der Formel I als Liganden von 5 HT-Rezeptoren.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend die Verwendung der Verbindungen der Formel I in der Human- und Tiermedizin.

Ein weiterer Gegenstand sind die neuen Verbindungen der Formel I.

Die Verbindungen der Formel I werden vorzugsweise dadurch hergestellt, daß man zunächst eine Verbindung der Formel II



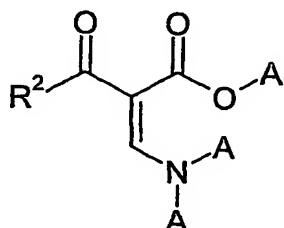
- 7 -

oder deren Säureadditionssalze

worin

R¹ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

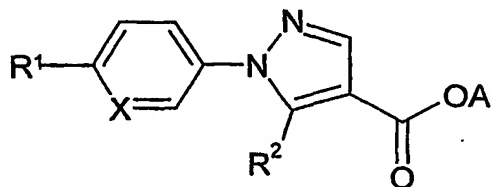
mit einer Verbindung der Formel III



III

worin

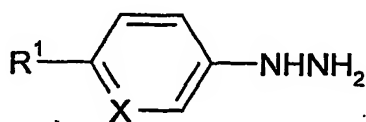
A und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben, zu einer Verbindung der Formel IA



IA

umsetzt

oder dadurch, daß man eine Verbindung der Formel II



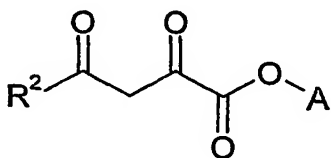
II

oder deren Säureadditionssalze

worin

R¹ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

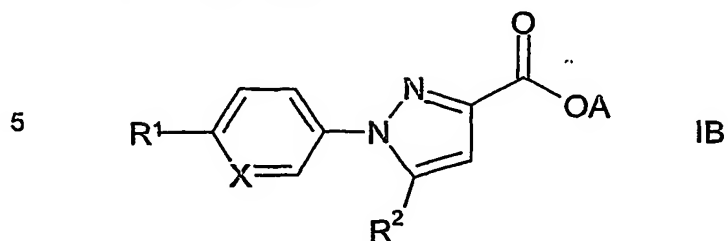
mit einer Verbindung der Formel IV



IV

worin

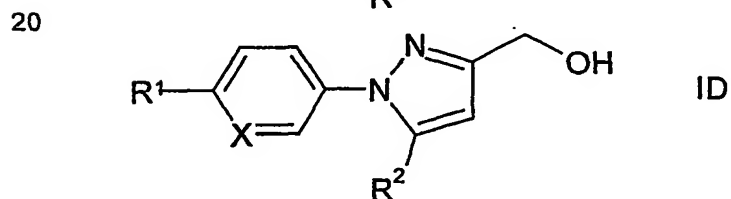
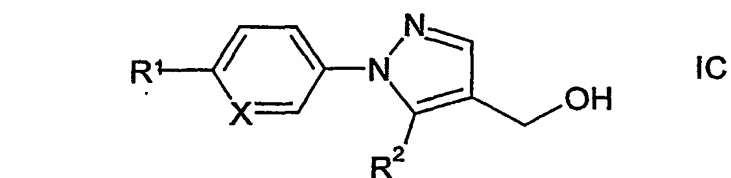
A und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben, zu einer Verbindung der Formel IB



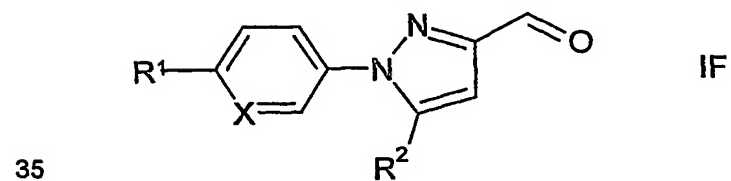
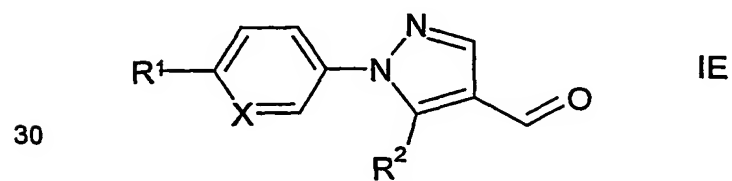
umsetzt

10 und die Verbindungen der Formeln IA und IB dann durch übliche Methoden in die weiteren Verbindungen der Formel I überführt.

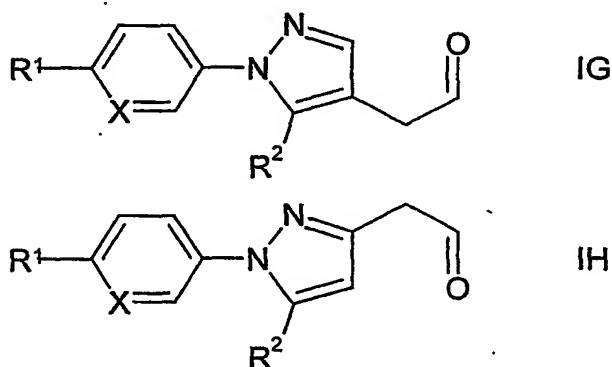
15 Insbesondere können die Verbindungen der Formel IA und IB durch Anwendung von Reduktionsmitteln wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid in die entsprechenden Alkohole der Formeln IC und ID



überführt werden, die z.B. mit MnO₂ zu den Verbindungen IE und IF oxidiert werden können.



Die Verbindungen der Formeln IE und IF können ihrerseits nach bekannten Verfahren mit entsprechenden Nucleophilen wie z.B. Stickstoffbasen, insbesondere Hydroxylamin, O-Methylhydroxylamin, Morpholin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, 4-Methylpiperazin-1-ylamin, Pyrrolidin, Pyrazolidin oder Imidazolidin, gegebenenfalls in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Natriumtriacetoxyborhydrid aminiert oder zu den entsprechenden Iminen umgesetzt werden. Weiterhin können die Verbindungen der Formeln IE und IF durch Wittig-Reaktion mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumsalzen zu den entsprechenden Enothern umgesetzt werden, die durch Behandlung mit einer Säure in die homologisierten Aldehyde IG und IH



überführt werden können. Die Verbindungen der Formel IG und IH können analog zu den Verbindungen der Formeln IE und IF zu den weiteren Verbindungen der Formel I umgesetzt werden.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Vor- und nachstehend haben die Reste X, A, Ar, Het, n, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

X bedeutet vorzugsweise CH.

R^1 steht bevorzugt für A, Hal, $(CH_2)_n$ Het oder $(CH_2)_n$ Ar, insbesondere für A, $(CH_2)_n$ Het oder $(CH_2)_n$ Ar. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^1 Phenyl, 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5- oder 3,6-Difluor-, Dichlor- oder Dicyanophenyl, 3,4,5-Trifluorphenyl, 3,4,5-Trimethoxy- oder Triethoxyphenyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl oder 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl.

R^2 bedeutet vorzugsweise $(CH_2)_n$ Het, $(CH_2)_n$ NHA, $(CH_2)_n$ NHCH₂Het oder $(CH_2)_n$ Ar, insbesondere $(CH_2)_n$ Het, $(CH_2)_n$ NHA, $(CH_2)_n$ NHCH₂Het. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^2 Phenyl, 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-Difluor- oder Dicyanophenyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, Chinoliny, Isochinoliny, 2- oder 4-Pyridazyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2- oder 3-Pyrazinyl, 2- oder 3-Furyl.

Sofern R^3 H bedeutet, weist R^4 bevorzugt die Bedeutung $(CH_2)_n$ CO₂ R^5 , $(CH_2)_n$ -Het, $(CH_2)_n$ NHA, $(CH_2)_n$ NHCH₂-Het, $(CH_2)_n$ CO-Het, CHO, CH₂OR⁵, $(CH_2)_n$ N(R⁵)₂ oder CH=N-OA, insbesondere aber $(CH_2)_n$ CO₂ R^5 , $(CH_2)_n$ CO-Het, CHO, CH=N-OA oder $(CH_2)_n$ -Het auf. Sofern R^4 H bedeutet, weist R^3 bevorzugt die Bedeutung $(CH_2)_n$ CO₂ R^5 , $(CH_2)_n$ CO-Het, CHO, CH₂OR⁵, $(CH_2)_n$ -Het, $(CH_2)_n$ N(R⁵)₂ oder CH=N-OA, $(CH_2)_n$ N(R⁵)Het, $(CH_2)_n$ N(R⁵)CH₂CH₂OR⁵, $(CH_2)_n$ N(R⁵)CH₂Het, $(CH_2)_n$ N(R⁵)CH₂CH₂Het, $(CH_2)_n$ N(R⁵)CH₂CH₂N(R⁵)₂, CH=CHCH₂NR⁵Het, CH=CHCH₂N(R⁵)₂, CH=CHCH₂OR⁵, CH=CHCH₂Het oder $(CH_2)_n$ N(R⁵)Ar, insbesondere aber $(CH_2)_n$ Het, $(CH_2)_n$ N(R⁵)₂, $(CH_2)_n$ N(R⁵)Het, $(CH_2)_n$ N(R⁵)CH₂CH₂OR⁵, $(CH_2)_n$ N(R⁵)CH₂Het, $(CH_2)_n$ N(R⁵)CH₂CH₂Het, $(CH_2)_n$ N(R⁵)CH₂CH₂N(R⁵)₂, CH=CHCH₂NR⁵Het, CH=CHCH₂N(R⁵)₂, CH=CHCH₂OR⁵, CH=CHCH₂Het, $(CH_2)_n$ N(R⁵)Ar auf. Weitere bevorzugte Bedeutungen der Reste R^3 ergeben sich aus den Beispielen. Besonders bevorzugt bedeutet R^4 H.

R^5 weist vorzugsweise die Bedeutung A auf.

A bedeutet bevorzugt Alkyl, ist vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome

und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl, Isopentyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Decyl.

5

Ferner weist A bevorzugt die Bedeutung der Gruppe $(CH_2)_mOCH_3$ oder $(CH_2)_mC_2H_5$ auf, worin m 2, 3, 4, 5 oder 6, insbesondere aber 2 bedeutet.

10

Sofern A Alkenyl bedeutet, steht es vorzugsweise für Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 4-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 5-Hexenyl.

15

Het ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder durch A substituierter aromatischer und insbesondere gesättigter heterocyclischer Rest. Bevorzugt bedeutet Het 1-Piperidyl, 1-Piperazyl, 1-(4-Methyl)-piperazyl, 4-Methylpiperazin-1-ylamin, 4-Morpholinyl, 1-Pyrrolidinyl, 1-Pyrazolidinyl, 1-(2-Methyl)-pyrazolidinyl, 1-Imidazolidinyl oder 1-(3-Methyl)-imidazolidinyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, das unsubstituiert oder durch eine oder mehrere CN-Gruppe substituiert sein kann, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, 2- oder 4-Pyridazyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2- oder 3-Pyrazinyl. Weiterhin bedeutet Het bevorzugt einen Rest aus der folgenden Tabelle:

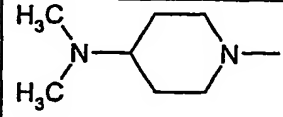
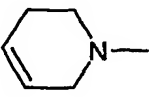
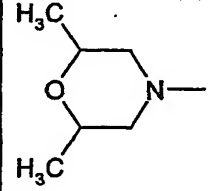
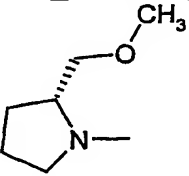
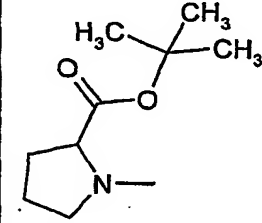
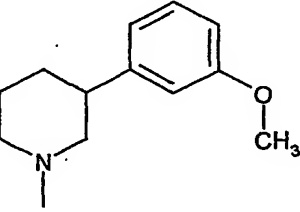
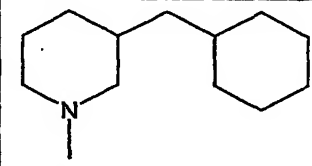
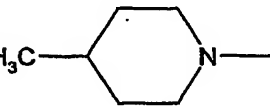
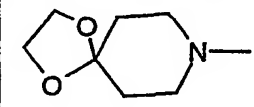
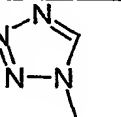
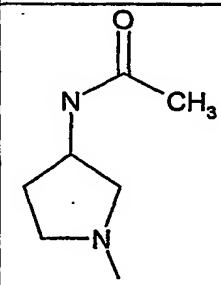
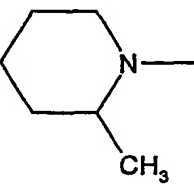
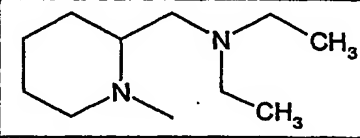
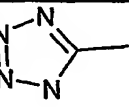
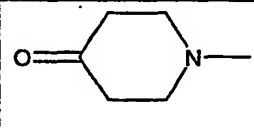
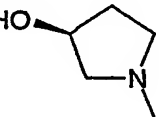
20

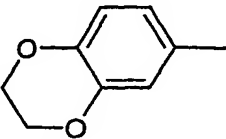
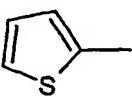
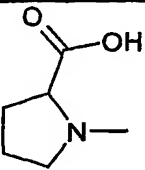
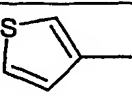
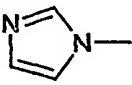
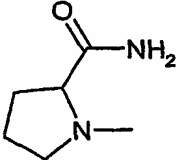
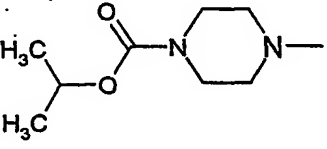
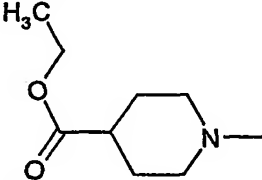
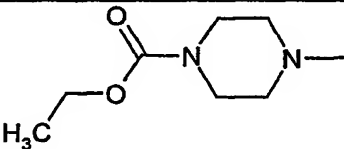
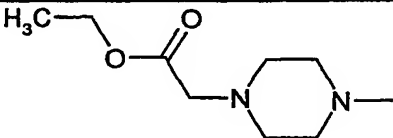
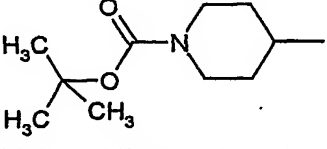
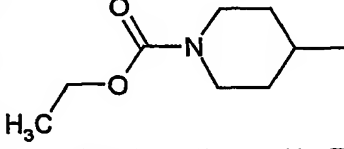
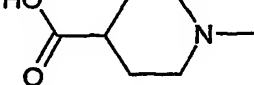
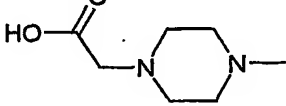
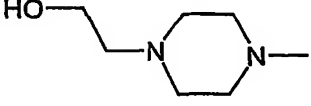
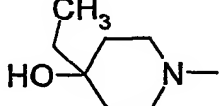
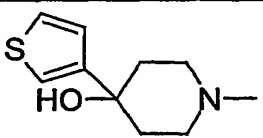
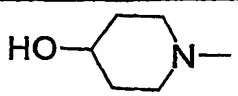
25

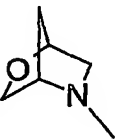
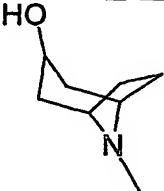
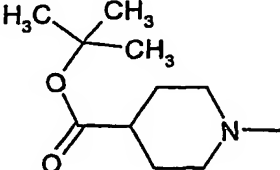
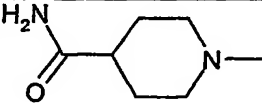
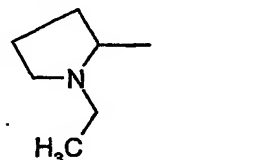
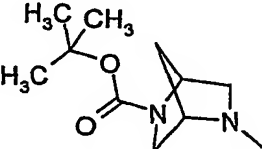
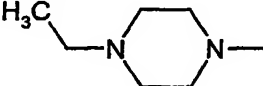
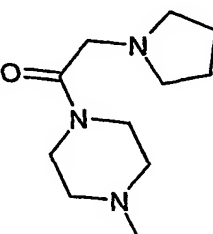
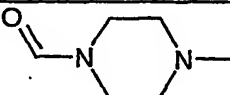
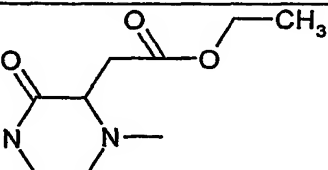
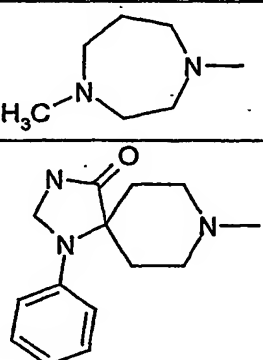
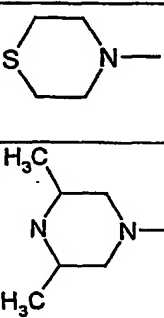
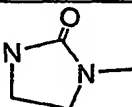
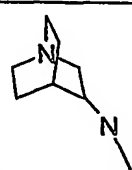
30

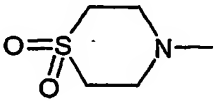
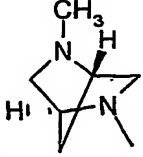
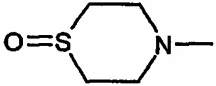
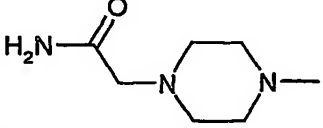
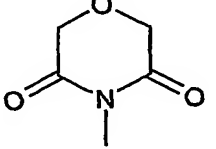
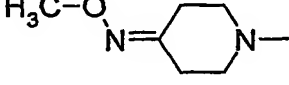
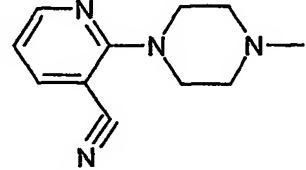
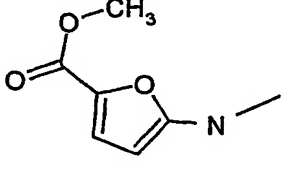
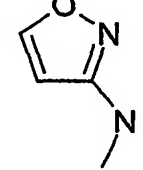
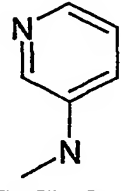
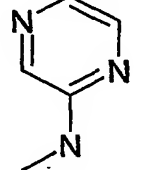
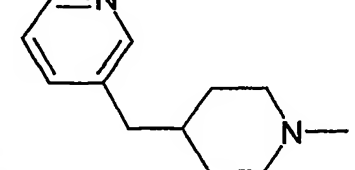
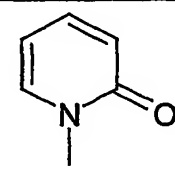
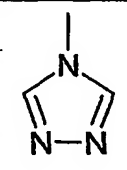
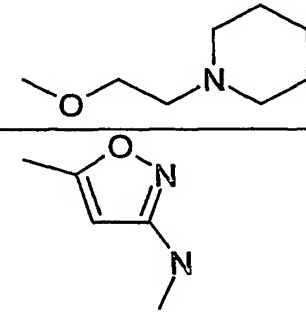
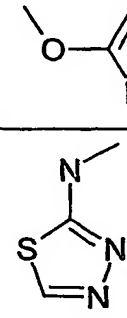
35

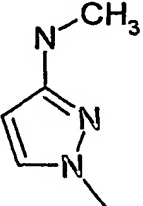
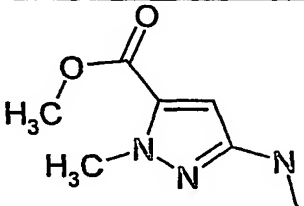
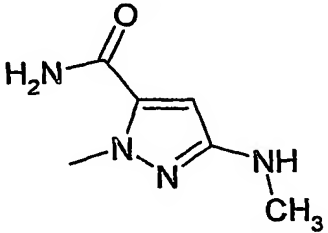
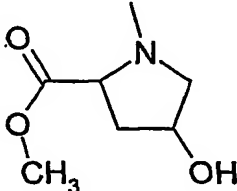
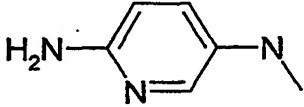
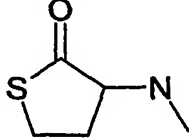
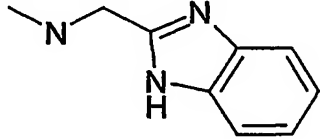
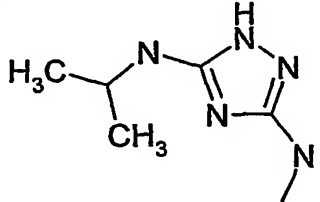
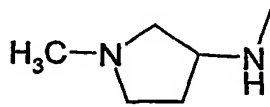
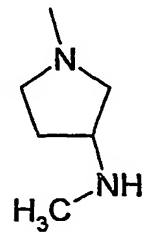
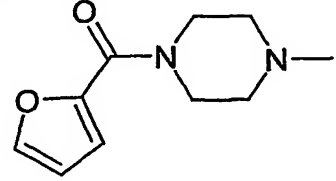
| | |
|--|--|
| | |
| | |
| | |

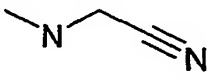
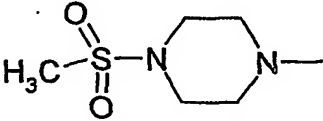
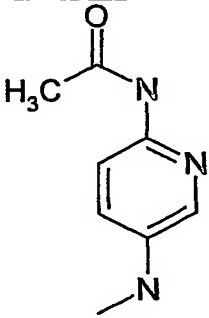
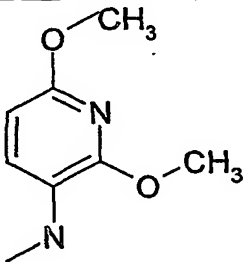
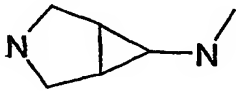
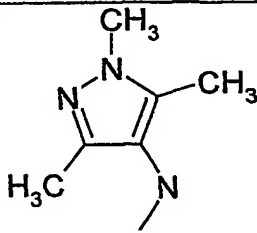
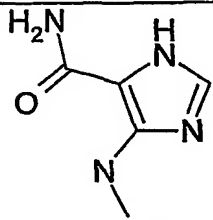
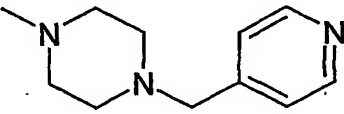
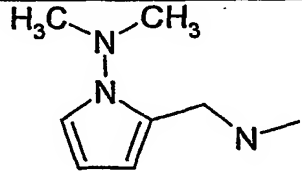
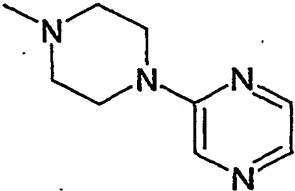
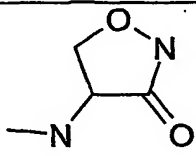
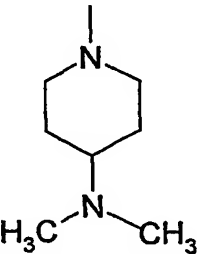
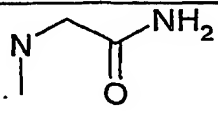
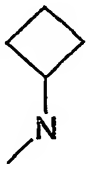
| | | |
|----|---|--|
| |  |  |
| 5 |  |  |
| 10 |  |  |
| 15 |  |  |
| 20 |  |  |
| 25 |  |  |
| 30 |  |  |
| 35 |  |  |

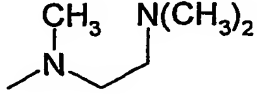
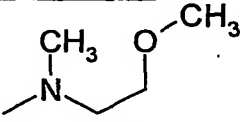
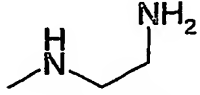
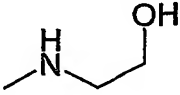
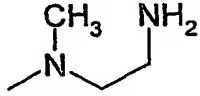
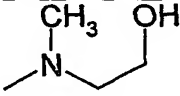
| | | |
|----|---|--|
| |  |  |
| 5 |  |  |
| 10 |  |  |
| 15 |  |  |
| 20 |  |  |
| 25 |  |  |
| |  |  |
| 30 |  |  |
| |  |  |

| | | |
|----|---|--|
| 5 |  |  |
| 10 |  |  |
| 15 |  |  |
| 20 |  |  |
| 25 |  |  |
| 30 |  |  |
| 35 |  |  |

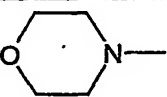
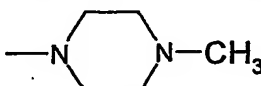
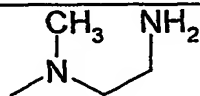
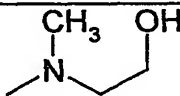
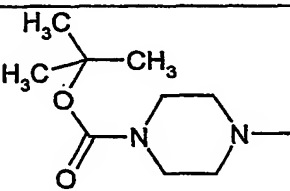
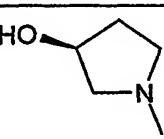
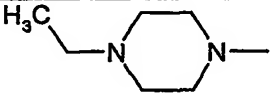
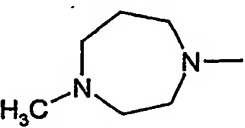

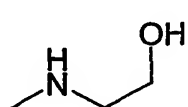
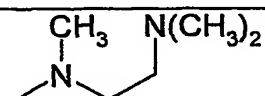
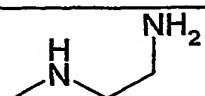
| | | |
|----|---|--|
| |  |  |
| 5 |  |  |
| 10 |  |  |
| 15 |  |  |
| 20 |  |  |
| 25 |  |  |
| 30 |  |  |
| 35 |  |  |

| | | |
|----|---|---|
| 5 |  <chem>CN1C=CN=C1</chem> |  <chem>CN1C=NC(C1)C(=O)OC</chem> |
| 10 |  <chem>CN1C=NC(C1)C(=O)N</chem> | |
| 15 |  <chem>CN1CCC(C1)C(=O)OC</chem> |  <chem>CN1C=CC=C(N)N=C1</chem> |
| 20 |  <chem>CN1CCC(S1)=O</chem> |  <chem>CNCC1=NC2=CC=CC=C2N1</chem> |
| 25 |  <chem>CN1C=NC(C1)N(C)C</chem> |  <chem>CN1CCC(C1)N</chem> |
| 30 |  <chem>CN1CCC(C1)N</chem> |  <chem>CN1CCCN1C2=CC=CC=O2</chem> |

| | | |
|----|---|--|
| |  |  |
| 5 |  |  |
| 10 | | |
| 15 |  |  |
| 20 |  |  |
| 25 |  |  |
| 30 |  |  |
| 35 |  |  |

| | |
|---|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Besonders bevorzugt bedeutet Het einen der folgenden Reste:

| | |
|---|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Ar bedeutet vorzugsweise einen unsubstituierten oder durch Hal, OH, CN, NO₃, NH₂, NHCOCH₃, COOCH₃, CONH₂ oder CF₃ substituierten Phenylrest. Vorzugsweise ist Ar in 4- oder 3-Position substituiert.

n bedeutet vorzugsweise 0, 1 oder 2, insbesondere 0 oder 1.

Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl und Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch für Cycloheptyl, besonders bevorzugt ist Cyclopentyl.

5 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Sofern die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere chirale C-Atome aufweist, sind die Enantiomeren, Diastereomere und deren Mischungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

10

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

15

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln I1 bis I9 ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und

20

in I1 R^1 $(CH_2)_n$ Het oder $(CH_2)_n$ Ar
bedeuten;

25

in I2 R^1 $(CH_2)_n$ Het oder $(CH_2)_n$ Ar
 R^2 $(CH_2)_n$ Ar
bedeuten;

30

in I3 R^1 $(CH_2)_n$ Ar
 R^2 $(CH_2)_n$ Ar
bedeuten;

35

in I4 R^1 $(CH_2)_n$ Het oder $(CH_2)_n$ Ar
 R^2 $(CH_2)_n$ Ar
 R^4 H

| | | | |
|----|-------|-------|---|
| | | R^3 | $(CH_2)_n\text{-Het}$, $(CH_2)_n\text{NHA}$, $(CH_2)_n\text{NHCH}_2\text{-Het}$, $(CH_2)_n\text{CO}_2R^5$, $(CH_2)_n\text{CO-Het}$, CHO , CH_2OR^5 , $(CH_2)_n\text{-Het}$, $(CH_2)_n\text{N}(R^5)_2$ oder CH=N-OA bedeuten; |
| 5 | | | |
| | in 15 | R^1 | $(CH_2)_n\text{Het}$ oder $(CH_2)_n\text{Ar}$ |
| | | R^2 | $(CH_2)_n\text{Ar}$ |
| | | R^4 | H |
| 10 | | R^3 | $(CH_2)_n\text{-Het}$, $(CH_2)_n\text{NHA}$, $(CH_2)_n\text{NHCH}_2\text{-Het}$, $(CH_2)_n\text{CO}_2R^5$, $(CH_2)_n\text{CO-Het}$, CHO , CH_2OR^5 , $(CH_2)_n\text{-Het}$, $(CH_2)_n\text{N}(R^5)_2$ oder CH=N-OA |
| | | R^5 | H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Decyl bedeuten; |
| 15 | | | |
| | in 16 | R^1 | $(CH_2)_n\text{Het}$ oder $(CH_2)_n\text{Ar}$ |
| | | R^2 | $(CH_2)_n\text{Ar}$ |
| | | R^4 | H |
| 20 | | R^3 | $(CH_2)_n\text{-Het}$, $(CH_2)_n\text{NHA}$, $(CH_2)_n\text{NHCH}_2\text{-Het}$, $(CH_2)_n\text{CO}_2R^5$, $(CH_2)_n\text{CO-Het}$, CHO , CH_2OR^5 , $(CH_2)_n\text{-Het}$, $(CH_2)_n\text{N}(R^5)_2$ oder CH=N-OA |
| | | R^5 | H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Decyl |
| | | n | 0, 1 oder 2 |
| 25 | | | bedeuten; |
| | in 17 | R^1 | $(CH_2)_n\text{Het}$ oder $(CH_2)_n\text{Ar}$ |
| | | R^2 | $(CH_2)_n\text{Ar}$ |
| | | R^3 | H |
| 30 | | R^4 | $(CH_2)_n\text{CO}_2R^5$, $(CH_2)_n\text{CO-Het}$, CHO , CH_2OR^5 , $(CH_2)_n\text{-Het}$, $(CH_2)_n\text{N}(R^5)_2$ oder CH=N-OA bedeuten; |
| | | | |
| | in 18 | R^1 | $(CH_2)_n\text{Het}$ oder $(CH_2)_n\text{Ar}$ |
| 35 | | R^2 | $(CH_2)_n\text{Ar}$ |
| | | R^3 | H |

- 21 -

R^4 $(CH_2)_nCO_2R^5$, $(CH_2)_nCO-Het$, CHO , CH_2OR^5 , $(CH_2)_n-Het$,
 $(CH_2)_nN(R^5)_2$ oder $CH=N-OA$

R^5 H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Decyl

5 bedeuten;

in 19 R^1 $(CH_2)_nHet$ oder $(CH_2)_nAr$

R^2 $(CH_2)_nAr$

R^3 H

10 R^4 $(CH_2)_nCO_2R^5$, $(CH_2)_nCO-Het$, CHO , CH_2OR^5 , $(CH_2)_n-Het$,
 $(CH_2)_nN(R^5)_2$ oder $CH=N-OA$

R^5 H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Decyl

n 0, 1 oder 2

15 bedeuten;

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formeln a bis o:

20 [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-
 (4-methyl-piperazin-1-yl)-amin (a)

4-{2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-
 ethyl}-morpholin (b)

4-{3-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-
 allyl}-morpholin (c)

25 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-
 ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol (d)

1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-
 pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin (e)

30 1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-1H-
 pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin (f)

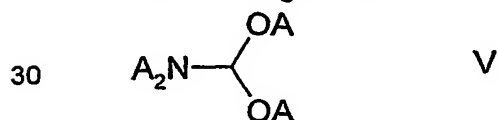
1-[5-Furan-2-yl-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-
 ylmethyl]-4-methyl-piperazin (g)

35 N^1 -[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-
 ylmethyl]-ethan-1,2-diamin (h)

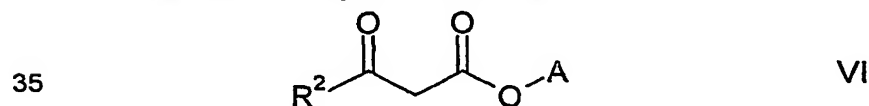
- 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-ethanol (i)
- [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(2-methoxy-ethyl)-amin (j)
- 5 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amino}-ethanol (k)
- 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-[1,4]diazepam (l)
- 10 1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin (m)
- 1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-pyrrol-1-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin (n)
- 15 [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amin (o)

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Verbindung der Formel III wird vorzugsweise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V



worin A die oben angegebene Bedeutung aufweist, mit Verbindungen der Formel VI



worin R² und A die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

unter für derartige Reaktionen bekannten Bedingungen erhalten.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort

5

weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II, III und IV sind in der Regel bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten

10

Methoden hergestellt werden.

Im einzelnen erfolgen die Umsetzungen der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III und den Verbindungen der Formel IV in Gegenwart oder Abwesenheit eines vorzugsweise inerten

15

Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie

20

Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,

25

Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

30

Der für die Umsetzung erforderliche pH-Wert kann in Anlehnung an für ähnliche Umsetzungen von Carbonyl- mit Aminoverbindungen gewählte pH-Werte eingestellt werden. Vorzugsweise wird der pH-Wert durch die Verwendung des jeweiligen Säureadditionssalzes vorzugsweise eines

35

Halogenwasserstoff-Additionssalzes der Verbindung der Formel II vorgegeben, d.h. es erfolgt keine zusätzliche Basen- oder Säurezugabe

zur Reaktionsmischung. Bevorzugte Säureadditionssalze sind Hydrochloride oder -bromide

5 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.

10 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.

15 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-

20 Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

25 Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in Freiheit gesetzt werden.

30 Bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch die Bindung der Verbindungen der Formel I an 5 HT-Rezeptoren beeinflusst werden können, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie

35 zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder

mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch die Bindung der Verbindungen der Formel I an 5 HT-Rezeptoren beeinflusst werden.

10 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, 15 Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösun- 20 gen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert 25 sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder ein oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

30 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten 35 Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen

Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

5

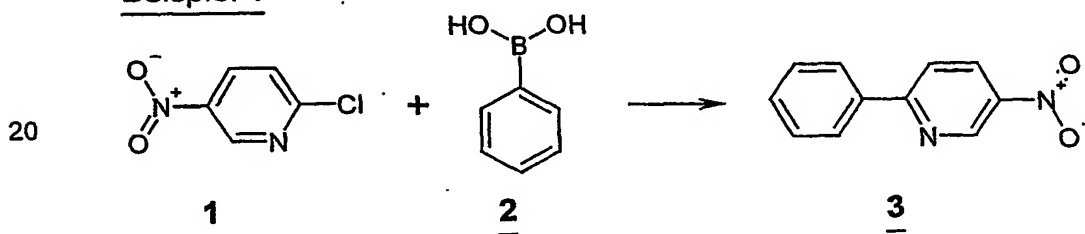
Bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen nanomolare Affinität zu den 5 HT2A-Rezeptoren auf, mit teilweise geringer Affinität zum 5 HT2C-Rezeptor.

10

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch

15

Beispiel 1

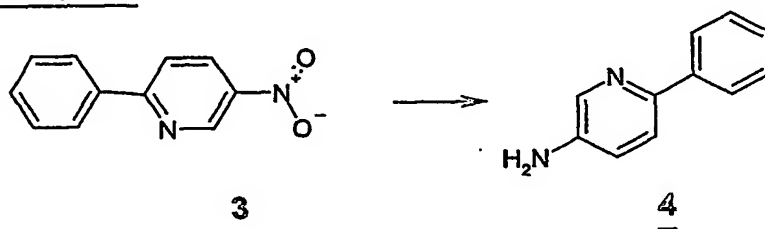


25

Eine Lösung von 6,218 g 1 und 1,360 g Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) in 200 ml Ethylenglykoldimethyl-ether wird leicht erwärmt und nach Zugabe von 5,26 g 2 und 13,107 g Cäsiumfluorid für 6 Std. unter Rückfluß erhitzt. Durch übliche Aufarbeitung der Reaktionsmischung erhält man 3.

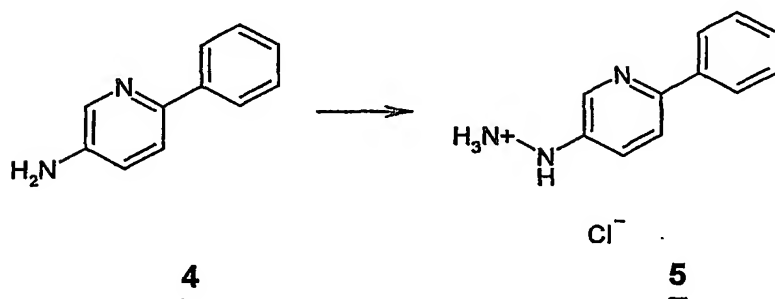
30

Beispiel 2



3,02 g 3 werden in Gegenwart von 1,50 g Raney-Nickel in 160 ml Methanol bei normalem Druck hydriert. Durch übliche Aufarbeitung erhält man 4.

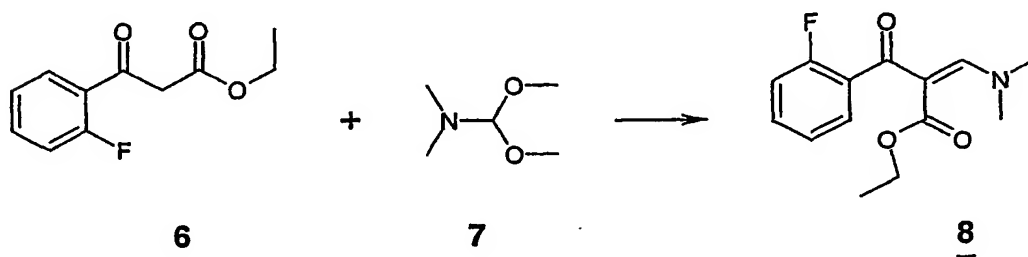
Beispiel 3



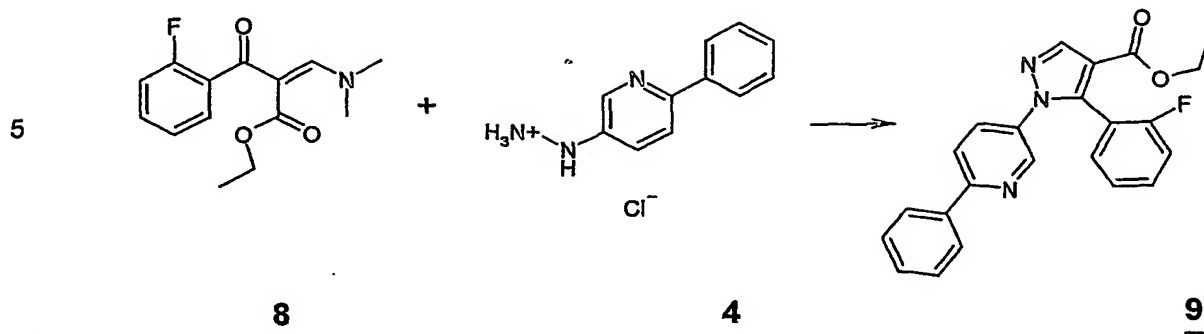
15 2,34 g 4 werden in 23,3 ml Wasser gegeben und unter Rühren bei -5°C bis 0°C innerhalb von 15 min. tropfenweise mit 43,1 ml 32%iger wässriger Salzsäure versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 0,949 g

20 Natriumnitrit in 11,4 ml Wasser innerhalb von 20 min. zugetropft für weitere 30 min. gerührt. Die erhaltene Mischung tropft man bei -5°C bis 0°C innerhalb von 20 min. in eine Lösung aus 15,58 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat und 35,3 ml konzentrierter Salzsäure. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wie üblich aufgearbeitet, wodurch 5 erhalten wird.

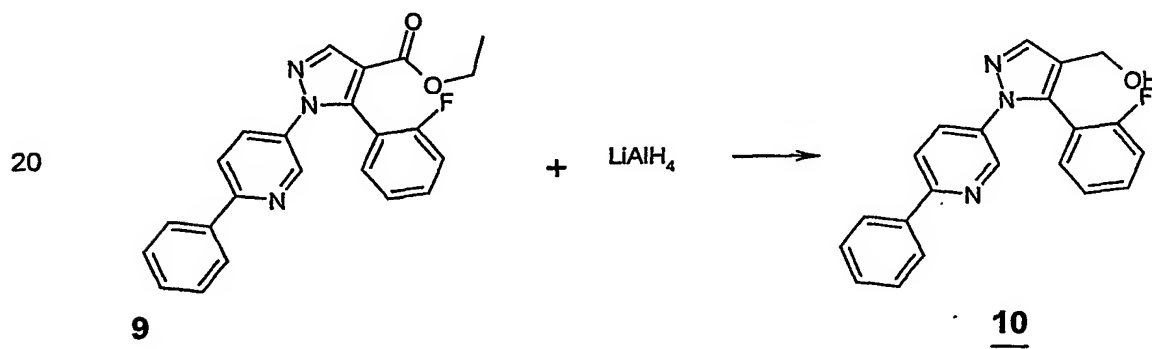
Beispiel 4



35 Eine Lösung von 41,00 ml 6 und 61,97 ml 7 in 820 ml Tetrahydrofuran wird für 80 Stunden gerührt und anschließend destilliert, wodurch 8 erhalten wird (Kp. 161°C bei 0,4 mbar).

Beispiel 5

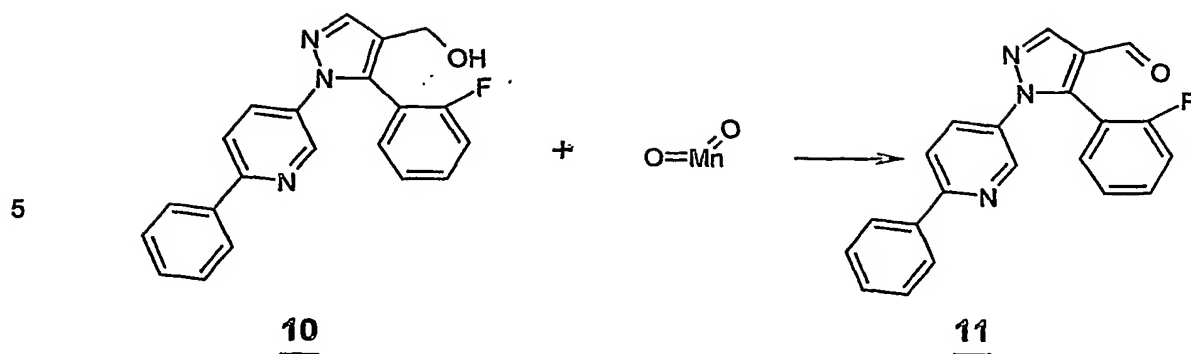
10 3,95 g 8, 3,30 g 4 und 170 ml Ethanol werden zusammengegeben und für 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Durch übliche Aufarbeitung der Reaktionsmischung wird 9 erhalten.

Beispiel 6

25 Zu einer Suspension von 1,139 g Lithiumaluminiumhydrid in 25 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren und Eiskühlung unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 2,090 g 9 in 25 ml THF getropft. Nach 1 h Rühren werden weitere 0,500 g Lithiumaluminiumhydrid

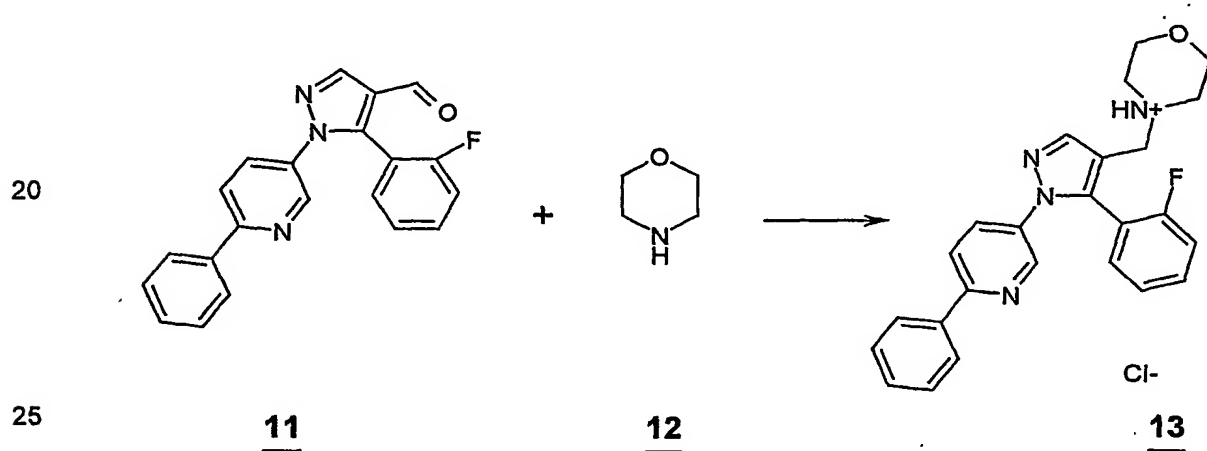
30 zugefügt. Nach weiteren 2 h Rühren wird unter Eiskühlung gesättigte Natriumchlorid-lösung zugetropft und die Mischung wie üblich aufgearbeitet, wodurch 10 erhalten wird.

Beispiel 7



10 1,480 g **10**, 2,897 g Mangan(IV)oxid, 9,00 ml Tetrahydrofuran und 3,0 ml Dichlormethan werden zusammengegeben und für 3 Tage gerührt. Nach Filtration entfernt man das Lösungsmittel und arbeitet den Rückstand wie üblich auf, wodurch **11** erhalten wird.

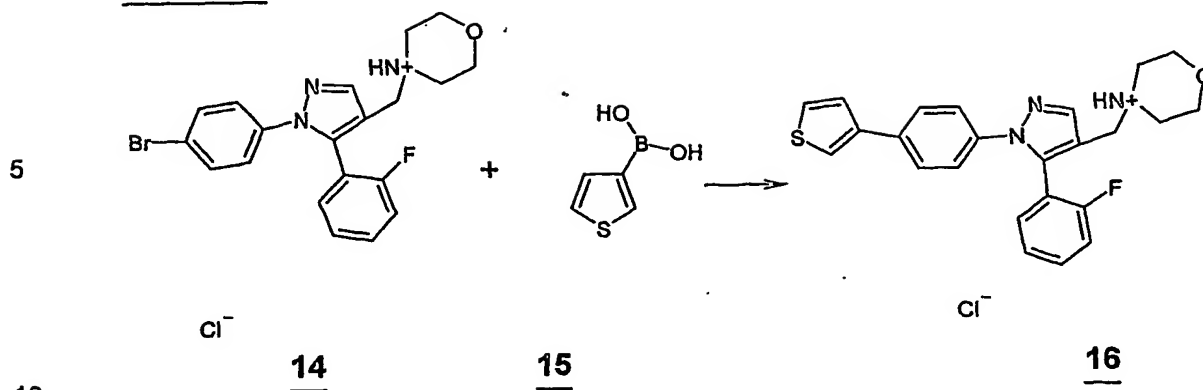
15 Beispiel 8



25 Eine Lösung von 0,103 g **11** und 0,040 ml **12** in 2,00 ml Dichlorethan und 1,00 ml Tetrahydrofuran wird mit 0,017 ml Essigsäure versetzt und für 3 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 0,120 g Natriumtriacetoxyborhydrid wird die Mischung über Nacht gerührt, anschließend mit gesättigter

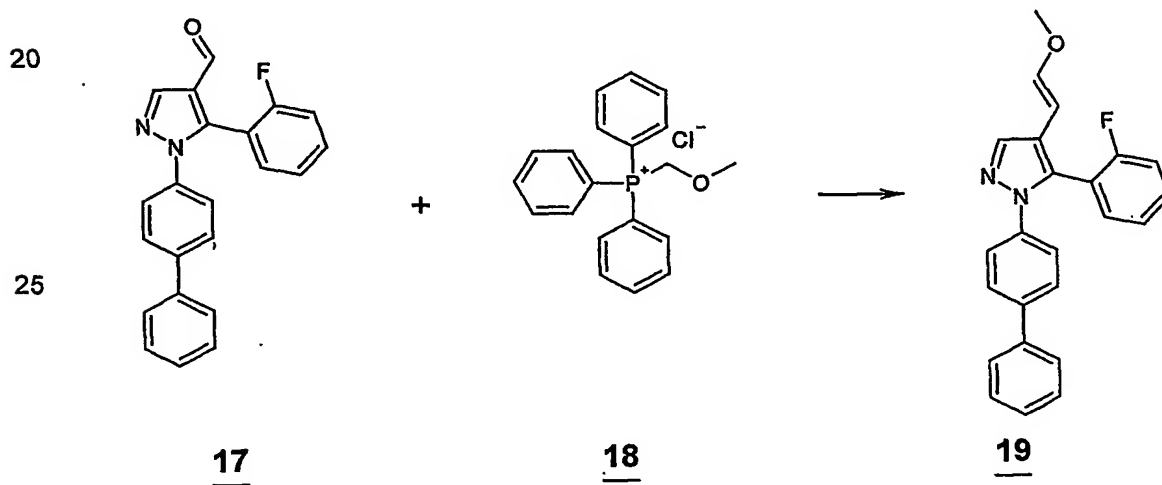
30 Natriumhydrogencarbonat versetzt und wie üblich aufgearbeitet, wodurch **13** erhalten wird.

Beispiel 9

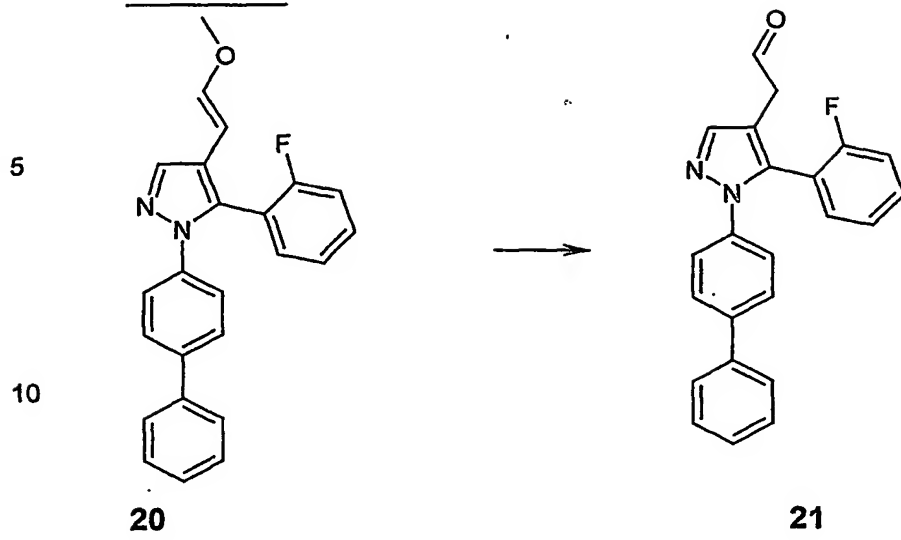


Zu einer Lösung von 91,30 mg **14**, 46,00 mg **15** und 6,500 mg Bis(dichloropalladium(II)) in 3,00 ml Dimethoxyethan wird 1,00 ml einer 2M Natriumcarbonatlösung getropft. Die Mischung wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird nach Abkühlen mit 5 ml Wasser versetzt und wie üblich aufgearbeitet, wodurch **16** erhalten wird.

Beispiel 10

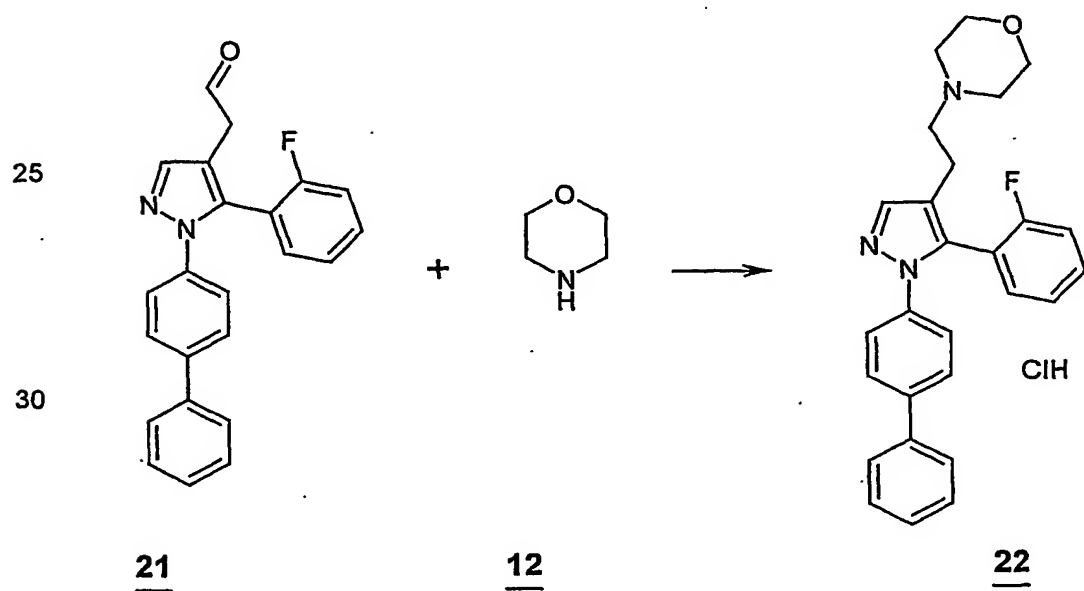


Zu einer Lösung von 0,685 g **17** und 0,789 g **218** in 10 ml THF wird unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 0,258 g Kalium-tert-butylat in 5 ml THF bei max. 7°C getropft. Die Reaktionsmischung wird für 2 Tage gerührt und anschließend wie üblich aufgearbeitet, wodurch **19** erhalten wird.

Beispiel 11

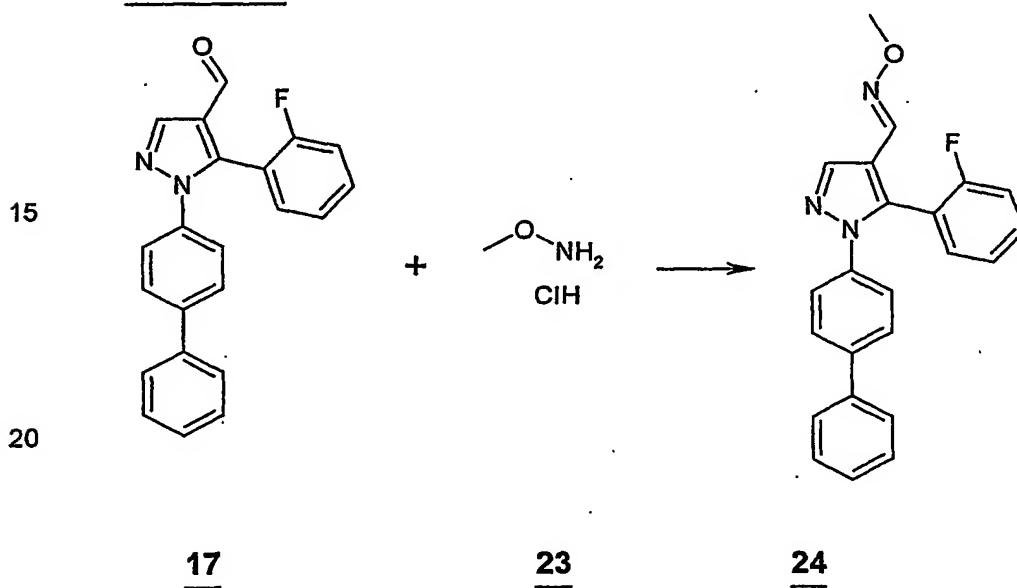
15 Eine Mischung von 50,00 mg 20, 3,00 ml einer 16%igen wässrigen Schwefelsäure und 3,00 ml Toluol wird für 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend läßt man die Mischung für 3 Tage bei Raumtemperatur rühren. Durch übliche Aufarbeitung erhält man 21.

20 Beispiel 12

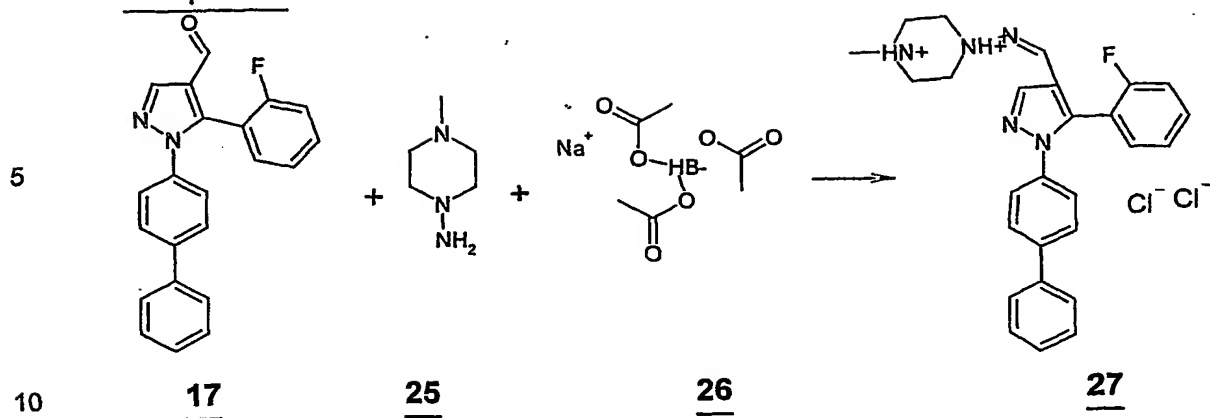


Zu einer Lösung von 61,000 mg 21 und 22,35 mg Morpholin in 3,000 ml Dichlorethan und 1,5 ml Tetrahydrofuran werden 0,010 ml Essigsäure gegeben. Die Mischung wird für 3 h gerührt und anschließend mit 68,668 mg Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Nach 2 tägigem Rühren wird wie
5 üblich aufgearbeitet, wodurch die freie Base von 22 erhalten wird. Nach Umsetzung der Base mit einem Äquivalent einer 0,1 M HCl/2-Propanol-Lösung fällt das Hydrochlorid 22 durch Zugabe von Methyl-tert-Butylether aus, so daß es durch Filtration gewonnen werden kann.

Beispiel 13

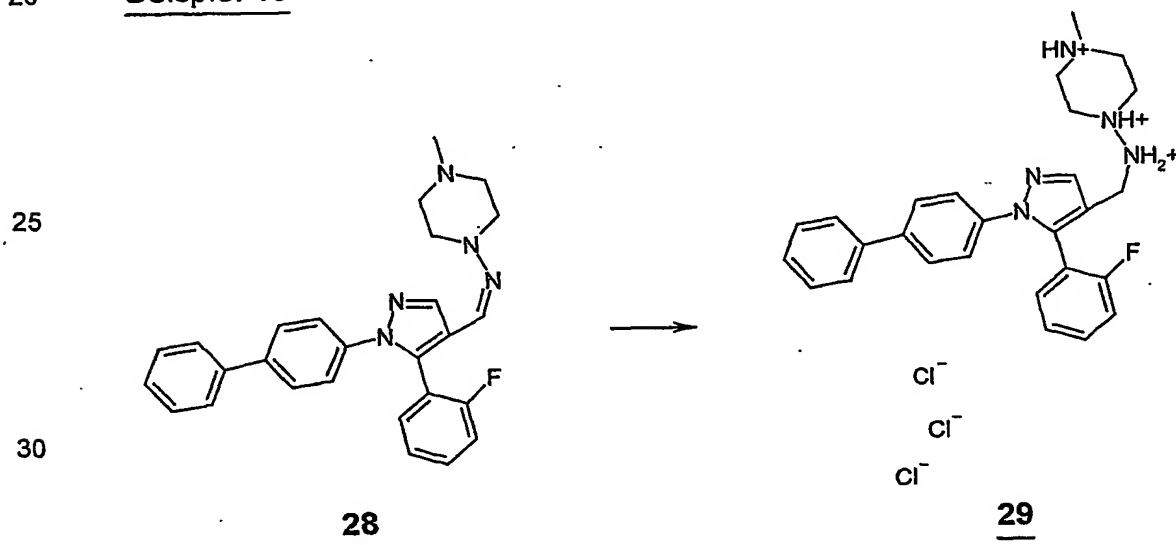


25 Zu einer Lösung von 200,00 mg 17 und 74,66 mg o-Methylhydroxylaminhydrochlorid 23 in 8,50 ml Dichlorethan und 4,5 ml Tetrahydrofuran werden 0,033 ml Essigsäure gegeben und 3 h gerührt. Die Mischung wird für 3 h gerührt und anschließend mit 130,287 mg Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Nach 5 stündigem Rühren wird wie
30 üblich aufgearbeitet, wodurch 24 erhalten wird.

Beispiel 14

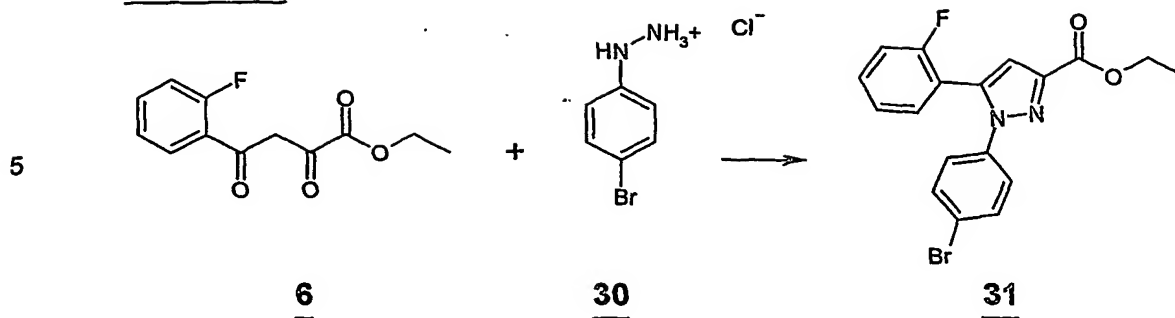
0,160 g **17** und 0,087 ml **25** werden in einer Mischung aus 3,00 ml Dichlorethan und 1,50 ml Tetrahydrofuran mit 0,026 ml Essigsäure versetzt und für 3 Stunden gerührt.

15 Nach Zugabe von 0,188 g **26** wird über Nacht weiter gerührt und wie üblich aufgearbeitet, wodurch **28**, die freie Base von **27**, erhalten wird. Durch Umsetzung mit 1 Äquivalent einer 0,1 M Lösung von HCl in 2-Propanol kann das Hydrochlorid **27** erhalten werden.

Beispiel 15

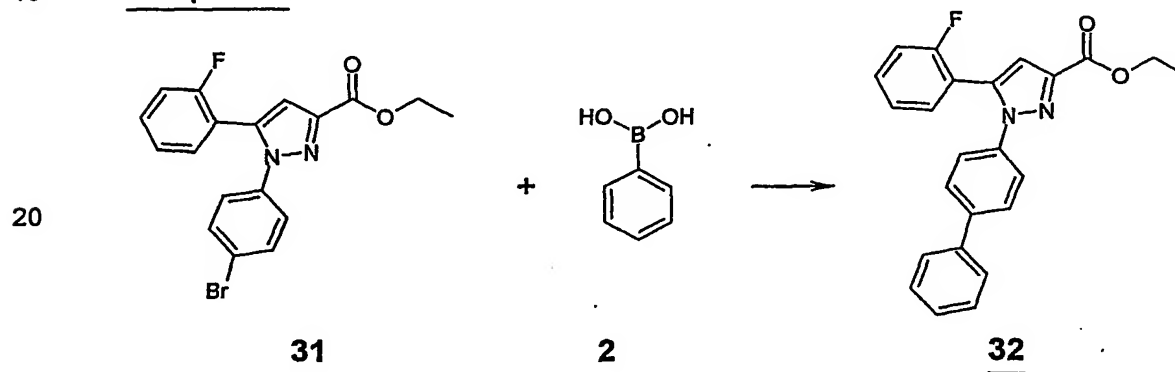
35 80,00 mg **28** werden in Gegenwart von 0,70 g Raney-Nickel in 10 ml Ethanol bei normalem Druck hydriert. Durch übliche Aufarbeitung und Zugabe von Salzsäure erhält man **29**.

- 34 -

Beispiel 16

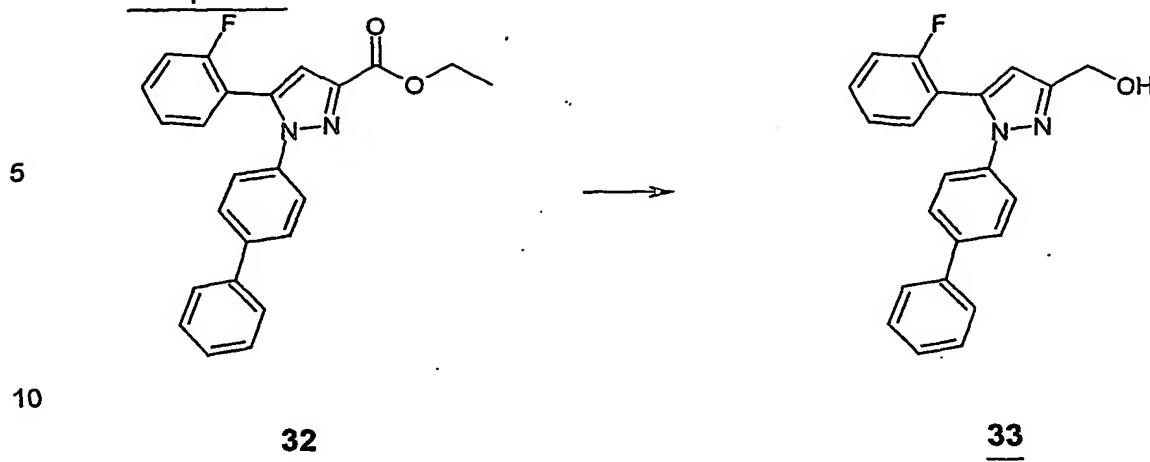
10 1,20 g 6, 2,70 g 30, 6,0 ml Salzsäure und 40,0 ml Dimethylacetamid werden zusammengegeben und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 40 ml Wasser wird die Mischung für weitere 4 h gerührt und wie üblich aufgearbeitet, wodurch 31 erhalten wird.

15 Beispiel 17



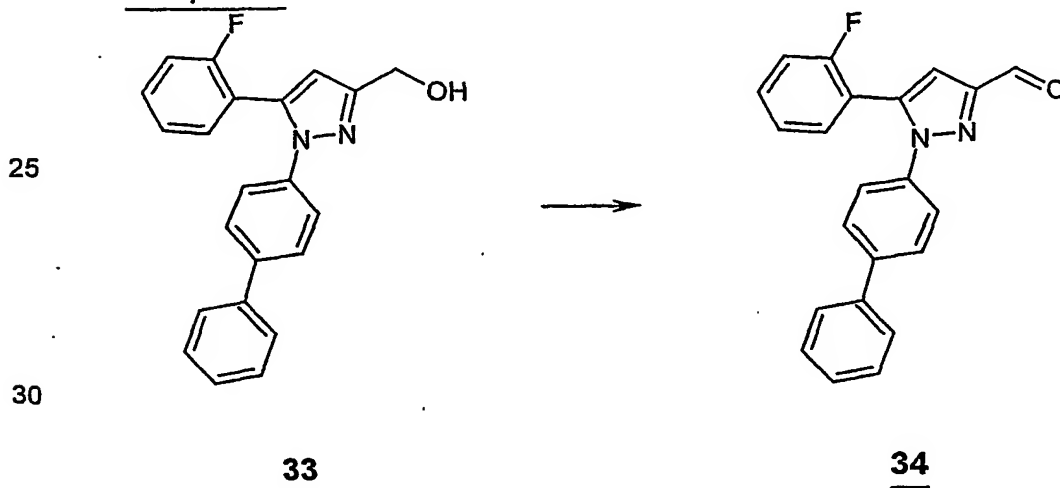
25 Zu einer Lösung von 1,00 g 31 und 630,0 mg 2 in 15,0 ml Ethylenglycoldimethylether werden 4,00 ml einer wässrigen 2M Natriumcarbonat-Lösung und 150,00 mg Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) gegeben. Die Mischung wird für 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch wie üblich aufgearbeitet,

30 wodurch 32 erhalten wird.

Beispiel 18

15 Zu einer Suspension von 450,00 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml Tetrahydrofuran wird in einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 3,6 g 32 in 30 ml Tetrahydrofuran getropft. Die Mischung wird für 2 Stunden gerührt. Unter Eiskühlung werden langsam 50 ml einer Mischung von Wasser und Tetrahydrofuran (1:1 v/v) zugetropft, der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat wie üblich aufgearbeitet, wodurch 33 erhalten wird.

20

Beispiel 19

35 1,600 g 33, 4,00 g Mangan(IV)-oxid und 50,00 ml Dichlormethan werden zusammengegeben und bei 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach

Zugabe von weiteren 2 g Mangan(IV)-oxid wird für 2 Tage gerührt und anschließend wie üblich aufgearbeitet, wodurch 34 erhalten wird.

Beispiel 20

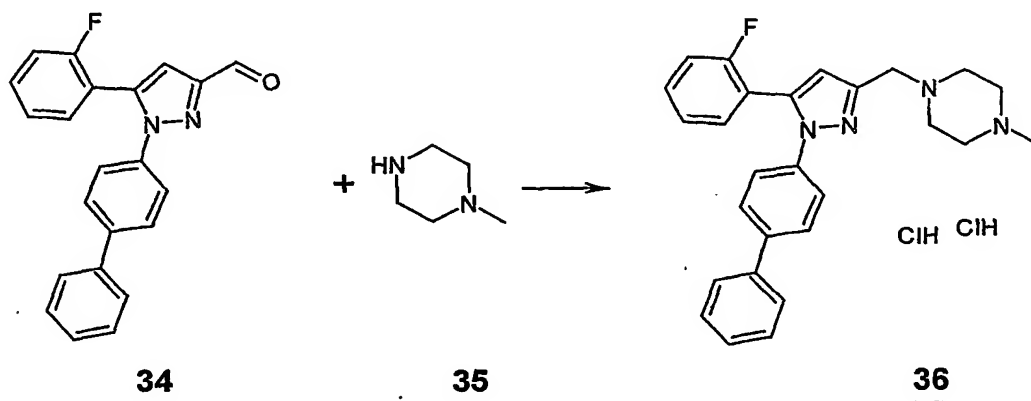
5

10

15

20

25



Zu einer Lösung von 430,00 mg 34 und 0,210 ml 35 in 10,0 ml Dichlorethan und 5,0 ml Tetrahydrofuran wird 0,10 ml Essigsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 3 Stunden gerührt. Anschließend werden 0,50 g Natriumtriacetoborhydrid zugefügt, die Mischung für 2 Stunden gerührt und danach wie üblich aufgearbeitet, wodurch die freie Base von 36 erhalten wird, aus der durch Zugabe von etherischer HCl 36 in kristalliner Form erhalten wird (Fp.:277°C).

Analog werden unter Verwendung der entsprechenden Vorstufen die folgenden Verbindungen für die erfindungsgemäße Verwendung erhalten:

Beispiele 21 – 240:

| | | IC50 [mol/L] |
|----|--|--------------|
| 30 | (21) [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol | 1,20E-06 |
| | (22) 1-biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl-acetate | 1,40E-06 |
| 35 | (23) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin | 3,00E-08 |

| | | | |
|----|------|---|----------|
| | (24) | 1-Benzyl-4-[1-biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin | 1,70E-07 |
| | (25) | 4-{1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-morpholin | 5,60E-07 |
| 5 | (26) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(3-methoxy-propyl)-amin | 3,40E-08 |
| | (27) | 2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrazino[2,1-a]isoquinolin | 2,80E-07 |
| 10 | (28) | 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin | 1,10E-06 |
| | (29) | {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäure | 1,70E-06 |
| 15 | (30) | 1-Biphenyl-4-yl-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole | 3,60E-08 |
| | (31) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-azepan | 4,80E-08 |
| 20 | (32) | Benzyl-[1-biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-ethyl-amin | 3,20E-07 |
| | (33) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-diethyl-amin | 5,50E-08 |
| 25 | (34) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-dimethyl-amin | 2,10E-08 |
| | (35) | 1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-pyrazole | 3,20E-08 |
| 30 | (36) | 2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin | 7,00E-08 |
| | (37) | {1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-dimethyl-amin | 2,00E-07 |
| 35 | (38) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin | 1,70E-07 |
| | (39) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4- | 1,60E-07 |

| | | | |
|----|------|--|----------|
| | | ylmethyl]-methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amin | |
| | (40) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(4-methyl-piperazin-1-yl)-amin | 1,40E-08 |
| 5 | (41) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,40E-08 |
| | (42) | 4-{2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-morpholin | 1,20E-08 |
| 10 | (43) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-3-ylmethyl]-piperidin | 1,20E-07 |
| | (44) | 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-3-ylmethyl]-morpholin | 1,10E-06 |
| 15 | (45) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-3-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 3,00E-07 |
| | (46) | 4-{3-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-allyl}-morpholin | 1,70E-08 |
| | (47) | 4-{3-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-propyl}-morpholin | 2,30E-08 |
| 20 | (48) | 1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-4-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-pyrazole | 5,10E-07 |
| | (49) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperidin | 1,30E-07 |
| 25 | (50) | N-{1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-acetamid | 2,90E-08 |
| | (51) | {1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-diethyl-amin | 2,70E-07 |
| 30 | (52) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanon | 8,20E-07 |
| | (53) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol | 1,40E-08 |
| 35 | (54) | 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-carboxylsäure tert-butyl ester | 8,20E-08 |

| | | | |
|----|------|--|----------|
| | (55) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin | 2,60E-08 |
| | (56) | 1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin | 1,50E-07 |
| 5 | (57) | 1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,20E-07 |
| | (58) | 1-(1-Biphenyl-4-yl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-4-methyl-piperazin | 5,00E-08 |
| 10 | (59) | 4-(1-Biphenyl-4-yl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-piperazin-1-carboxylsäure tert-butylester | 7,80E-07 |
| | (60) | 1-(1-Biphenyl-4-yl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-piperazin | 2,00E-07 |
| 15 | (61) | 4-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin | 5,20E-07 |
| | (62) | 4-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-thiophen-2-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin | 6,20E-07 |
| 20 | (63) | 1-[1-(2'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 9,30E-08 |
| | (64) | 1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 7,80E-09 |
| 25 | (65) | 1-[1-(2',5'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 5,50E-08 |
| | (66) | 1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,40E-08 |
| 30 | (67) | 1-(Biphenyl-4-yl-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-4-methyl-piperazin | 2,60E-07 |
| | (68) | 1-[1-(2',5'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,10E-07 |
| | (69) | 1-[1-(2',5'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 3,60E-08 |
| 35 | (70) | 1-[5-Furan-2-yl-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 4,50E-09 |

| | | | |
|----|------|--|----------|
| | (71) | 1-[1-(2',5'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-(2-methoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 7,70E-08 |
| 5 | (72) | 4-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-piperidin-1-carboxylsäureethyl ester | 5,80E-07 |
| | (73) | {4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-essigsäure ethyl ester | 6,90E-07 |
| | (74) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-yl-amin | 4,70E-07 |
| 10 | (75) | {4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}- | 6,30E-07 |
| | (76) | N ¹ -[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-ethan-1,2-diamin | 6,50E-09 |
| 15 | (77) | 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-ethanol | 5,20E-09 |
| | (78) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(2-methoxy-ethyl)-amin | 1,60E-08 |
| 20 | (79) | 2-{4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-ethanol | 2,80E-07 |
| | (80) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-ethyl-piperidin-4-ol | 2,80E-07 |
| 25 | (81) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-ol | 4,30E-07 |
| | (82) | 5-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan | 1,60E-07 |
| 30 | (83) | 8-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol | 1,10E-06 |
| | (84) | 4-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-carboxylicacid tert-butyl ester | 8,00E-09 |
| 35 | (85) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-carboxylsäure amid | 8,70E-07 |

| | | | |
|----|-------|--|----------|
| | (86) | 1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin | 4,30E-08 |
| | (87) | 1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,60E-07 |
| 5 | (88) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amin | 2,00E-08 |
| | (89) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridin-3-ylmethyl-amin | 1,80E-07 |
| 10 | (90) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-ethyl-piperazin | 2,80E-08 |
| | (91) | 2-{4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-pyrrolidin-1-yl-ethanon | 3,70E-08 |
| 15 | (92) | 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amino]-ethanol | 1,60E-08 |
| | (93) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-[1,4]diazepam | 6,40E-09 |
| 20 | (94) | 8-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-on | 4,00E-07 |
| | (95) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3,5-dimethyl-piperazin | 1,00E-07 |
| 25 | (96) | 1-[1-(2'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 8,20E-07 |
| | (97) | 1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,30E-08 |
| 30 | (98) | 1-Methyl-4-[5-phenyl-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin | 3,10E-08 |
| | (99) | 1-[1-(2'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-(4-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,10E-07 |
| | (100) | 1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-(4-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,50E-08 |
| 35 | (101) | 1-[1-(2',5'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-(4-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,40E-07 |

| | | | |
|----|-------|--|----------|
| | (102) | 1-[5-(4-Fluoro-phenyl)-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,10E-06 |
| 5 | (103) | 1-[1-(2'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,50E-08 |
| | (104) | 1-[1-(2'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-(2-methoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 5,20E-08 |
| | (105) | 1-[5-(2-Methoxy-phenyl)-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 4,60E-07 |
| 10 | (106) | 1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-pyrrol-1-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,70E-08 |
| | (107) | (1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[1-biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amin | 1,40E-07 |
| 15 | (108) | 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-thiomorpholin 1,1-dioxide | 4,30E-08 |
| | (109) | 2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan | 9,40E-08 |
| 20 | (110) | 4-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amino}-piperidin-1-carboxylsäure ethyl ester | 1,70E-07 |
| | (111) | 2-{4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-acetamid | 3,60E-07 |
| 25 | (112) | 3-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-propionsäure methyl ester | 2,10E-07 |
| | (113) | 1-(1-Biphenyl-4-yl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-4-methyl-piperazin | 2,90E-07 |
| 30 | (114) | 1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-isopropyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,20E-07 |
| | (115) | 1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,70E-07 |
| 35 | (116) | 1-{5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-4-methyl-piperazin | 1,20E-07 |

| | | | |
|----|-------|---|----------|
| | (117) | [(1-Biphenyl-4-yl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-amino]-essisäure ethyl ester | 9,40E-07 |
| | (118) | 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-acetamid | 7,30E-07 |
| 5 | (119) | {5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-methanol | 3,00E-07 |
| | (120) | 1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-pyridin-3-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,70E-07 |
| 10 | (121) | 1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 7,70E-08 |
| | (122) | [1-(2',5'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amin | 3,70E-07 |
| 15 | (123) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methansulfonyl-piperazin | 8,30E-07 |
| | (124) | {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-acetonitrile | 2,80E-07 |
| 20 | (125) | 2-{4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-pyrrolidin-1-yl-ethanon | 5,10E-07 |
| | (126) | 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-carboxylsäure phenylamid | 7,90E-07 |
| 25 | (127) | N-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-N,N',N'-trimethyl-ethan-1,2-diamin | 4,40E-07 |
| | (128) | 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-N,N-dimethyl-acetamid | 2,00E-07 |
| | (129) | 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-N-(4-nitro-phenyl)-acetamid | 1,00E-07 |
| 30 | (130) | 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-N-methyl-acetamid | 6,00E-07 |
| | (131) | 4-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-isoxazolidin-3-on | 6,00E-06 |
| 35 | (132) | 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amino]-acetamid | 9,20E-07 |

| | | | |
|----|-------|--|----------|
| | (133) | (1H-Benzoimidazol-2-ylmethyl)-[1-biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amin | 7,60E-08 |
| 5 | (134) | [5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amin | 3,00E-07 |
| | (135) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-thiophen-3-ylmethyl-piperazin | 3,80E-07 |
| | (136) | 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-2-cyano-acetamid | 1,30E-07 |
| 10 | (137) | 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-3-(3H-imidazol-4-yl)-propan-1-ol | 3,70E-07 |
| | (138) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-isoxazol-3-yl-amin | 2,40E-07 |
| 15 | (139) | 2-{4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-N-ethyl-acetamid | 2,30E-07 |
| | (140) | [1-(2',5'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(1H-pyrazol-3-yl)-amin | 1,80E-07 |
| 20 | (141) | N-{5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-N,N',N'-trimethyl-ethan-1,2-diamin | 1,40E-07 |
| | (142) | 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-[5-(2-fluoro-phenyl)-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyrazol-1-yl]-pyridin | 7,50E-08 |
| 25 | (143) | {5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amin | 2,50E-07 |
| | (144) | {5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-pyridin-3-yl-amin | 8,90E-07 |
| 30 | (145) | 1-{5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-pyrrolidin-2-carboxylsäureamid | 2,20E-07 |
| | (146) | 4-{5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-morpholin | 6,00E-07 |
| 35 | (147) | 1-[1-[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-5-(2-fluoro- | 4,30E-07 |

| | | |
|----|--|----------|
| | phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | |
| | (148) ({5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-amino)-essigsäure ethyl ester | 1,60E-06 |
| 5 | (149) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-butan-1,3-diol | 6,20E-07 |
| | (150) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-but-3-en-1-ol | 1,30E-06 |
| 10 | (151) 1-(3-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-propyl)-pyrrolidin-2-on | 6,40E-08 |
| | (152) [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amin | 1,30E-07 |
| 15 | (153) (2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-ethanoylamino)-essigsäure ethyl ester | 1,10E-06 |
| | (154) [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amin | 1,70E-07 |
| 20 | (155) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-2-carboxylsäure amid | 1,70E-06 |
| | (156) {5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amin | 3,00E-07 |
| 25 | (157) {5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amin | 2,00E-06 |
| | (158) [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrazin-2-yl-amin | 2,30E-06 |
| 30 | (159) [1-[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(2-methoxy-ethyl)-methyl-amin | 1,40E-06 |
| | (160) 4-Azetidin-1-ylmethyl-1-biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole | 4,70E-08 |
| 35 | (161) (1-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-[1-biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amin | 3,10E-07 |

| | | | |
|----|-------|--|----------|
| | (162) | 4-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylsäure methyl ester | 1,20E-07 |
| 5 | (163) | 3-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-azepan-2-on | 5,10E-07 |
| | (164) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-carboxylsäure (2-hydroxy-ethyl)-amid | 2,70E-07 |
| 10 | (165) | C-(1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methylamin | 2,10E-08 |
| | (166) | N-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethylene]-N'-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-hydrazin | 1,20E-06 |
| 15 | (167) | {1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-dimethyl-amin | 2,30E-07 |
| | (168) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amin | 1,60E-08 |
| 20 | (169) | (1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-amin | 3,90E-08 |
| | (170) | (1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyridin-4-ylmethyl-amin | 3,10E-08 |
| | (171) | (1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amin | 2,60E-08 |
| 25 | (172) | (1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyridin-2-ylmethyl-amin | 2,30E-08 |
| | (173) | 2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanol | 4,70E-07 |
| 30 | (174) | {5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-isoxazol-3-yl-amin | 3,20E-07 |
| | (175) | {5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-pyridin-3-yl-amin | 6,30E-07 |
| 35 | (176) | 3-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-pyrrolidin-1-carboxylsäure tert-butyl ester | 4,60E-07 |

| | | | |
|----|-------|--|----------|
| | (177) | N ³ -[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridin-3,4-diamin | 1,80E-07 |
| 5 | (178) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(5-methyl-thiazol-2-yl)-amin | 3,70E-07 |
| | (179) | [(1-Biphenyl-4-yl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-amino]-essigsäure tert-butyl ester | 1,00E-06 |
| 10 | (180) | [(1-Biphenyl-4-yl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-methyl-amino]-essigsäure tert-butyl ester | 9,20E-07 |
| | (181) | (1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amin | 2,40E-07 |
| | (182) | 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-carboxylsäure ethyl ester | 5,80E-08 |
| 15 | (183) | 3-[(1-Biphenyl-4-yl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-amino]-propionsäure methyl ester | 8,30E-07 |
| | (184) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin | 7,50E-08 |
| 20 | (185) | 4-{2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-morpholin | 4,00E-08 |
| | (186) | 5-{[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-3H-imidazole-4-carboxylsäure amid | 6,30E-07 |
| 25 | (187) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-amin | 5,90E-07 |
| | (188) | 2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethylamin | 1,40E-06 |
| | (189) | 1-Biphenyl-4-yl-4-chloromethyl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole | 1,10E-06 |
| 30 | (190) | 6-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylsäure tert-butyl ester | 5,20E-07 |
| 35 | (191) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-1H-pyridin-2-on | 2,00E-07 |
| | (192) | (3-Aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-[1-biphenyl-4-yl-5-(2- | 3,20E-07 |

| | | |
|----|---|----------|
| | fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amin | |
| | (193) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanon | 3,60E-07 |
| 5 | (194) N ⁵ -{5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-pyridin-2,5-diamin | 5,90E-07 |
| | (195) 3-{1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-ylmethyl}-pyridin | 6,60E-08 |
| 10 | (196) {5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-pyrazin-2-yl-amin | 1,20E-06 |
| | (197) N-{5-(2-Fluoro-phenyl)-1-[6-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,5-diamin | 1,30E-06 |
| 15 | (198) 1-Methyl-4-[1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin | 1,40E-07 |
| | (199) 1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester | |
| 20 | (200) [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethylene]-(4-methyl-piperazin-1-yl)-amin | |
| | (201) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | |
| | (202) {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäure-tert-butylester | |
| 25 | (203) 3-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-thiazolidin | |
| | (204) 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-2,6-dimethyl-morpholin | |
| 30 | (205) 3-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-acrylsäure | |
| | (206) 3-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-acrylsäureethylester | |
| 35 | (207) 3-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-prop-2-en-1-ol | |

- (208) 1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester
- (209) [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-methanol
- 5 (210) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure-tert-butylester
- (211) 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-propionsäure-tert-butylester
- 10 (212) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-(3-methoxy-phenyl)-piperidin
- (213) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-cyclohexylmethyl-piperidin
- 15 (214) 8-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan
- (215) 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-3-methyl-buttersäure-tert-butylester
- 20 (216) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-2-methyl-piperidin
- (217) 5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-nitro-phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
- (218) 1-(4-Cyano-phenyl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
- 25 (219) 5-(2-Fluor-phenyl)-1-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
- (220) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-on
- 30 (221) {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amino}-essigsäure- tert-butylester
- (222) 5-(2-Fluor-phenyl)-1-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenyl]-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
- 35 (223) 5-(2-Fluor-phenyl)-1-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester

- 5 (224) 1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd O-methyl-oxime
- (225) 1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd O-allyl-oxime
- (226) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxy-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- 10 (227) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4'-trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- (228) 4'-[5-(2-Fluor-phenyl)-4-morpholin-4-ylmethyl-pyrazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile
- (229) 4-[1-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- 15 (230) 4-[1-(3',5'-Dichlor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- (231) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- 20 (232) 4-[1-(3',4'-Difluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- (233) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4'-methyl-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- 25 (234) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(3'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- (235) 4-[1-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- 30 (236) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(2'-trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- (237) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(2'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- 35 (238) 4-[1-(3'-Ethoxy-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- (239) 4-[1-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-

pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin

- (240) 4-[1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-phenyl]-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- 5 (241) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- (242) 4-[1-(4-Butyl-phenyl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- 10 (243) 4'-[5-(2-Fluor-phenyl)-4-morpholin-4-ylmethyl-pyrazol-1-yl]-biphenyl-4-carbonitrile
- (244) 4'-[5-(2-Fluor-phenyl)-4-morpholin-4-ylmethyl-pyrazol-1-yl]-biphenyl-3-carbonitrile
- 15 (245) 4-[1-(3',5'-Difluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- (246) 4-[1-(2',4'-Difluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- (247) 4-[1-(2',5'-Difluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- 20 (248) 4-[1-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- (249) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(3',4',5'-trifluor-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- 25 (250) 5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
- (251) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-p-tolyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- 30 (252) {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amino}-essigsäure
- (253) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure
- 35 (254) 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-3-methyl-buttersäure

- (255) 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-propionsäure
- (256) {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amino}-morpholin-4-yl-ethanon
- 5 (257) 5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-imidazol-1-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
- (258) [5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-imidazol-1-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol
- 10 (259) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-2-carbonsäureamid
- (260) [5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol
- 15 (261) {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäureethylester
- (262) (2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-ethyl)-carbamidsäure-tert-butylester
- 20 (263) 4-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester
- (264) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäureethylester
- 25 (265) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-imidazol-1-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- (266) 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-imidazol-1-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin
- 30 (267) {[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-imidazol-1-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäureethylester
- (268) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 35 (269) {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäure
- (270) 5-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-

ylmethyl]-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure tert-butylester

- (271) 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-carbaldehyd
- 5 (272) {1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-oxo-piperazin-2-yl}-essigsäureethylester
- (273) 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-thiomorpholin
- 10 (274) [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridin-3-yl-amin
- (275) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-imidazolidin-2-on
- 15 (276) 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-thiomorpholin 1-oxide
- (277) 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-succinsäure dimethylester
- (278) 4-[1-(2',6'-Difluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- 20 (279) 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-malonamid
- (280) [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-carbamoylmethyl-carbamidsäureethylester
- 25 (281) 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin-3,5-dion
- (282) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-on O-methyl-oxime
- 30 (283) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-isopropyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- (284) {[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-isopropyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäureethylester
- 35 (285) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-trifluormethoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin

- (286) {[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-trifluormethoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäureethylester
- (287) 5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
- 5 (288) [5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol
- (289) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholin
- 10 (290) {[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäure tert-butylester
- (291) {[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäure
- 15 (292) 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin
- (293) 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin
- 20 (294) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-carbonsäure tert-butylester
- (295) 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäureethylester
- 25 (296) 2-{4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinonitrile
- (297) (2-{[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-ethyl)-carbamidsäuretert-butylester
- 30 (298) 4-{[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester
- (299) 5-{[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-furan-2-carbonsäuremethylester
- 35 (300) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-

pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-piperidin-1-carbonsäureethylester

- (301) N1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-ethan-1,2-diamin
- 5 (302) [5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-yl-amin
- (303) 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 10 (304) 4-Ethyl-1-[5-(2-fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-ol
- (305) 5-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan
- 15 (306) {4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester
- (307) {4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-essigsäure
- 20 (308) 5-[5-(2-Fluor-phenyl)-4-piperidin-1-ylmethyl-pyrazol-1-yl]-2-phenyl-pyridin
- (309) 4-{5-(2-Fluor-phenyl)-1-[6-(4-fluor-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-morpholin
- 25 (310) ({5-(2-Fluor-phenyl)-1-[6-(4-fluor-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-amino)-essigsäureethylester
- (311) {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäure
- 30 (312) {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäure-tert-butylester
- (313) {[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäure-tert-butylester
- 35 (314) {[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäure
- (315) [(1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-

amino]-essigsäure-tert-butylester

(316) {[Biphenyl-4-yl-(bis-trifluormethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäure-tert-butylester

5 (317) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure-tert-butylester

(318) 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-propionsäure-tert-butylester

10 (319) 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-3-methyl-butyric acid-tert-butylester

(320) {[Biphenyl-4-yl-(bis-trifluormethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäure

15 (321) [(1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-amino]-essigsäure

(322) {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amino}-essigsäure-tert-butylester

20 (323) {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amino}-essigsäure

(324) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure

(325) 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-3-methyl-butansäure

25 (326) 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-propionsäure

(327) {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amino}-morpholin-4-yl-ethanon

30 (328) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-2-carbonsäureamid

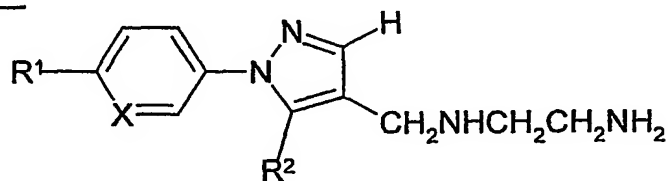
(329) {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäureethylester

35 (330) {[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-imidazol-1-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäureethylester

- (331) {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäure
- (332) {1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-oxo-piperazin-2-yl}-essigsäureethylester
- 5 (333) 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-succinsäuredimethyl ester
- (334) 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-malonamid
- 10 (335) [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-carbamoylemethyl-carbamidsäureethylester
- (336) {[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-isopropyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäureethylester
- 15 (337) {[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-trifluormethoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäureethylester
- (338) {[5-(2-Fluor-phenyl)-1-[6-(4-fluor-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-essigsäureethylester
- 20 (339) 4-(1-Biphenyl-4-yl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-morpholin

Beispiele 340 – 389

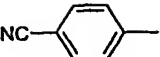
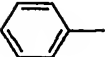

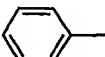
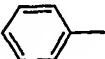
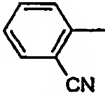

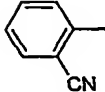
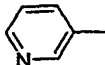
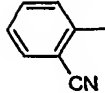
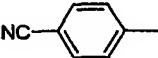
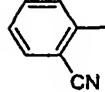

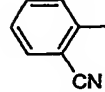
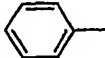
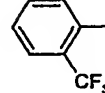

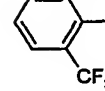
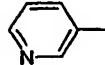
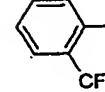
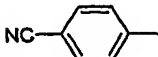
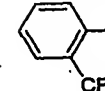

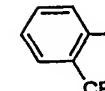
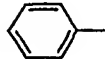
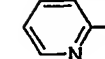
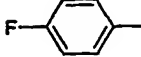
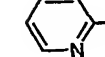
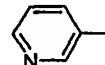

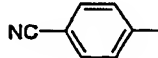
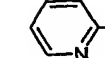
25

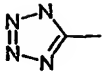
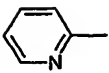
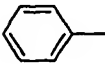

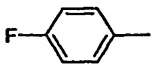

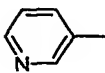
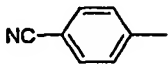

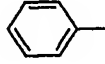
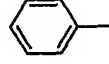
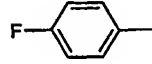
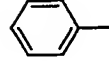
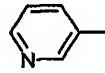
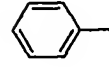
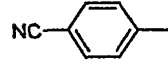
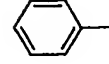
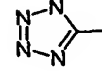
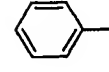

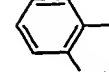
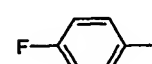
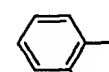
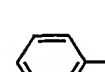
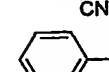
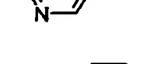
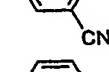
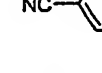
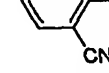
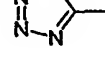
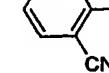


30


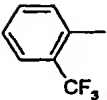
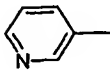
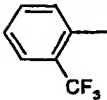
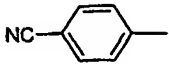
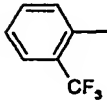
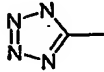
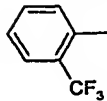
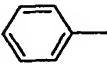
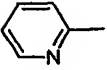
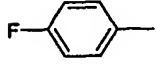
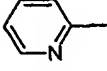
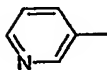
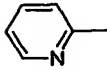
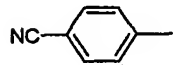
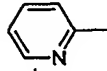
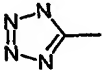
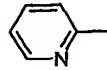
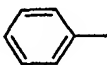

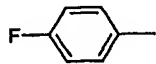

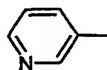
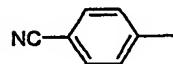

| | R ¹ | R ² | X |
|----------|----------------|----------------|----|
| (340) | | | CH |
| (341) | | | CH |
| 35 (342) | | | CH |

- 58 -

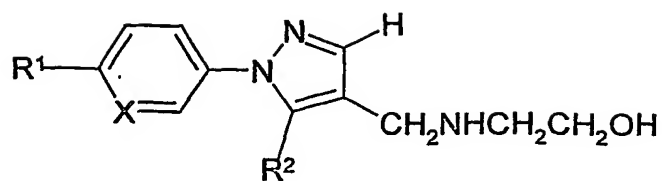
| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| | (343) |  |  | CH |
| | (344) |  |  | CH |
| 5 | (345) |  |  | CH |
| | (346) |  |  | CH |
| 10 | (347) |  |  | CH |
| | (348) |  |  | CH |
| 15 | (349) |  |  | CH |
| | (350) |  |  | CH |
| 20 | (351) |  |  | CH |
| | (352) |  |  | CH |
| 25 | (353) |  |  | CH |
| | (354) |  |  | CH |
| 30 | (355) |  |  | CH |
| | (356) |  |  | CH |
| | (357) |  |  | CH |
| 35 | (358) |  |  | CH |

| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| 5 | (359) |  |  | CH |
| | (360) |  |  | CH |
| | (361) |  |  | CH |
| | (362) |  | CF ₃ | CH |
| 10 | (363) |  | CF ₃ | CH |
| | (364) |  | CF ₃ | CH |
| | (365) |  |  | N |
| 15 | (366) |  |  | N |
| | (367) |  |  | N |
| | (368) |  |  | N |
| 20 | (369) |  |  | N |
| | (370) |  |  | N |
| 25 | (371) |  |  | N |
| | (372) |  |  | N |
| 30 | (373) |  |  | N |
| | (374) |  |  | N |
| 35 | (375) |  |  | N |

- 60 -

| | | | | |
|----|-------|---|---|---|
| 5 | (376) |  |  | N |
| | (377) |  |  | N |
| | (378) |  |  | N |
| | (379) |  |  | N |
| 10 | (380) |  |  | N |
| | (381) |  |  | N |
| | (382) |  |  | N |
| 15 | (383) |  |  | N |
| | (384) |  |  | N |
| 20 | (385) |  |  | N |
| | (386) |  |  | N |
| 25 | (387) |  | CF ₃ | N |
| | (388) |  | CF ₃ | N |
| 30 | (389) |  | CF ₃ | N |

Beispiele 390 – 439:

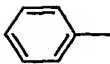
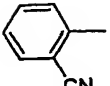

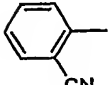
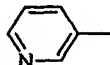
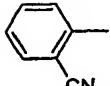
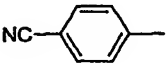
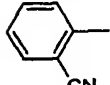
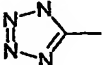
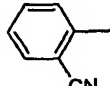
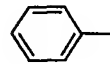
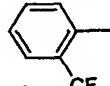
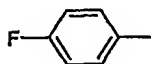
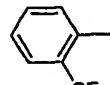
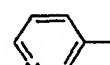
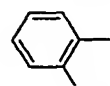
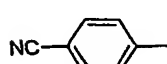
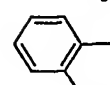
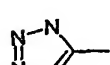
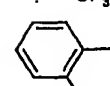

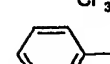
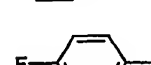



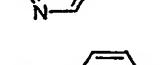
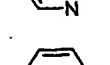
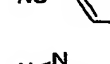
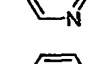
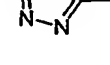
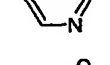


5



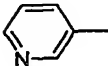
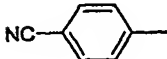

| | R ¹ | R ² | X |
|----------|----------------|----------------|----|
| (390) | | | CH |
| 10 (391) | | | CH |
| (392) | | | CH |
| (393) | | | CH |
| 15 (394) | | | CH |
| (395) | | | CH |
| 20 (396) | | | CH |
| (397) | | | CH |
| 25 (398) | | | CH |
| (399) | | | CH |
| 30 (400) | | | CH |
| (401) | | | CH |
| 35 (402) | | | CH |

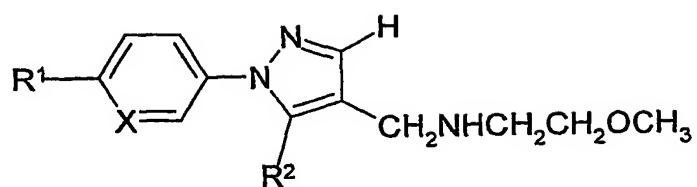
- 62 -

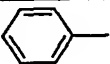
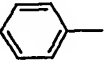

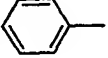
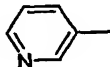
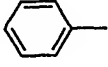
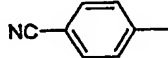
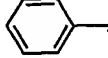
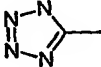
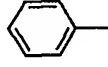
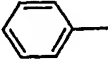
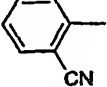

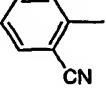
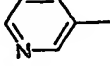
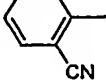
| | | | | |
|----|-------|--|-----------------|----|
| | (403) | | | CH |
| | (404) | | | CH |
| 5 | (405) | | | CH |
| | (406) | | | CH |
| 10 | (407) | | | CH |
| | (408) | | | CH |
| | (409) | | | CH |
| 15 | (410) | | | CH |
| | (411) | | | CH |
| 20 | (412) | | CF ₃ | CH |
| | (413) | | CF ₃ | CH |
| | (414) | | CF ₃ | CH |
| 25 | (415) | | | N |
| | (416) | | | N |
| 30 | (417) | | | N |
| | (418) | | | N |
| 35 | (419) | | | N |

| | | | | |
|----|-------|---|---|---|
| | (420) |  |  | N |
| | (421) |  |  | N |
| 5 | (422) |  |  | N |
| | (423) |  |  | N |
| 10 | (424) |  |  | N |
| | (425) |  |  | N |
| 15 | (426) |  |  | N |
| | (427) |  |  | N |
| 20 | (428) |  |  | N |
| | (429) |  |  | N |
| 25 | (430) |  |  | N |
| | (431) |  |  | N |
| | (432) |  |  | N |
| 30 | (433) |  |  | N |
| | (434) |  |  | N |
| 35 | (435) |  |  | N |

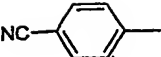
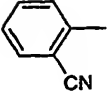

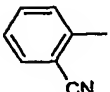
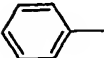
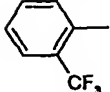

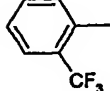
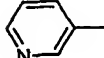
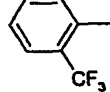
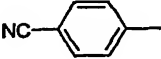
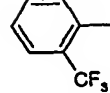

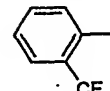
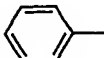
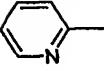

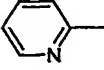
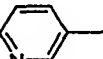
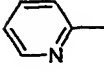

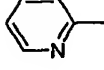

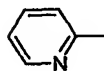
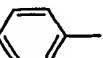



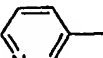
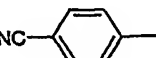
- 64 -

| | | | |
|-------|---|---|---|
| (436) |  |  | N |
| (437) |  | CF ₃ | N |
| (438) |  | CF ₃ | N |
| (439) |  | CF ₃ | N |


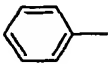
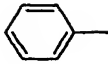

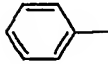
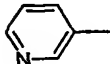
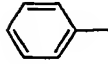
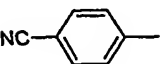
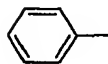

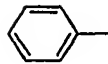
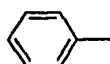
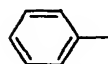
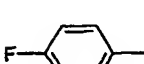
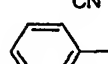

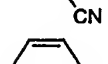
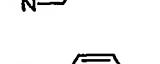
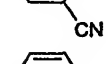

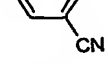
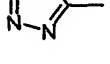
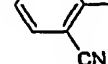
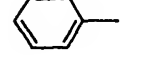
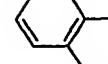
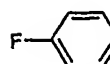

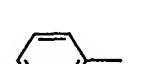



Beispiele 440 – 489:

| | R ¹ | R ² | X |
|-------|---|---|----|
| (440) |  |  | CH |
| (441) |  |  | CH |
| (442) |  |  | CH |
| (443) |  |  | CH |
| (444) |  |  | CH |
| (445) |  |  | CH |
| (446) |  |  | CH |
| (447) |  |  | CH |

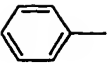
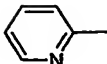

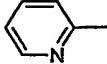
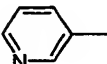
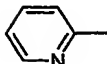
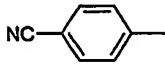
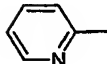
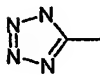
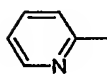
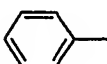

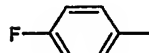

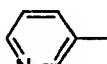
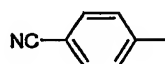

- 65 -

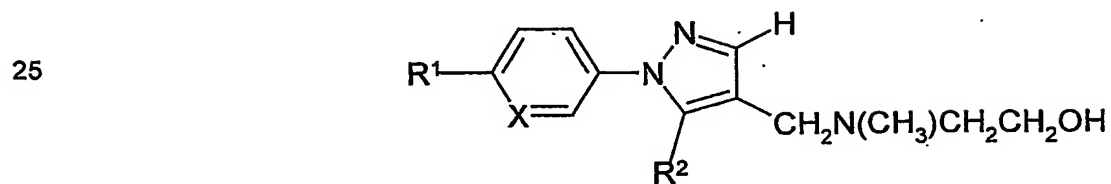
| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| 5 | (448) |  |  | CH |
| | (449) |  |  | CH |
| | (450) |  |  | CH |
| | (451) |  |  | CH |
| 10 | (452) |  |  | CH |
| | (453) |  |  | CH |
| 15 | (454) |  |  | CH |
| | (455) |  |  | CH |
| 20 | (456) |  |  | CH |
| | (457) |  |  | CH |
| | (458) |  |  | CH |
| 25 | (459) |  |  | CH |
| | (460) |  |  | CH |
| 30 | (461) |  |  | CH |
| | (462) |  | CF ₃ | CH |
| 35 | (463) |  | CF ₃ | CH |

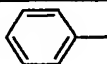
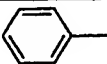
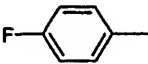
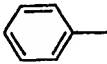
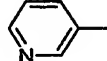
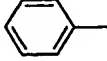
- 66 -

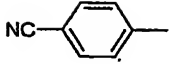
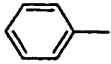
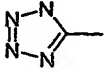
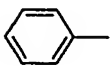
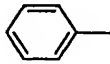
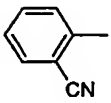

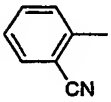
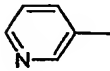
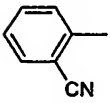
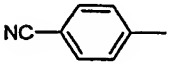
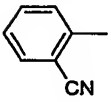
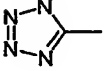
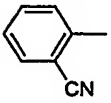
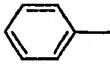
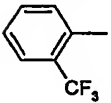

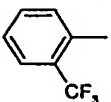
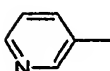
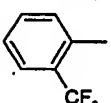
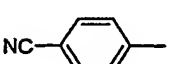
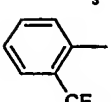
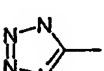
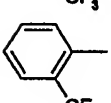
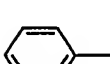
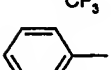
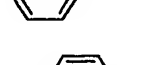
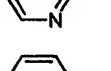
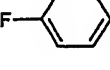
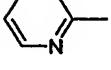
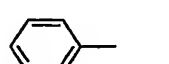
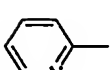
| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| | (464) |  | CF ₃ | CH |
| | (465) |  |  | N |
| 5 | (466) |  |  | N |
| | (467) |  |  | N |
| 10 | (468) |  |  | N |
| | (469) |  |  | N |
| | (470) |  |  | N |
| 15 | (471) |  |  | N |
| | (472) |  |  | N |
| 20 | (473) |  |  | N |
| | (474) |  |  | N |
| 25 | (475) |  |  | N |
| | (476) |  |  | N |
| 30 | (477) |  |  | N |
| | (478) |  |  | N |
| 35 | (479) |  |  | N |

- 67 -


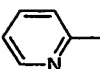

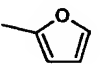
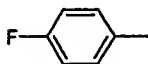
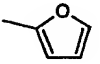

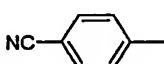


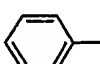
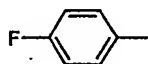
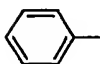

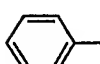
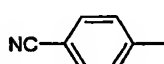
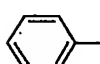

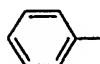

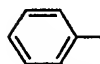
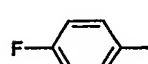
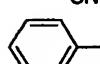

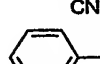
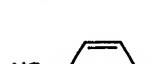
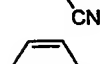

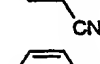

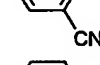
| | | | | |
|----|-------|---|---|---|
| 5 | (480) |  |  | N |
| | (481) |  |  | N |
| | (482) |  |  | N |
| | (483) |  |  | N |
| 10 | (484) |  |  | N |
| | (485) |  |  | N |
| | (486) |  |  | N |
| 15 | (487) |  | CF ₃ | N |
| | (488) |  | CF ₃ | N |
| 20 | (489) |  | CF ₃ | N |

Beispiele 490 – 539:

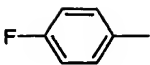
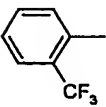
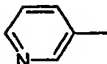
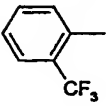
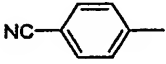
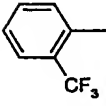
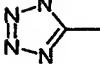
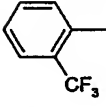
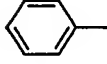
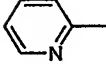
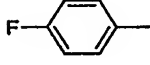
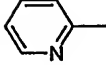
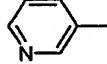
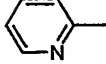
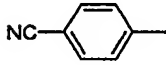
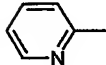
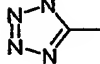
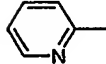
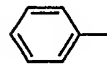

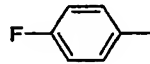

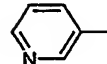
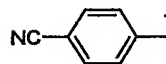

| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| 30 | | R ¹ | R ² | X |
| | (490) |  |  | CH |
| | (491) |  |  | CH |
| 35 | (492) |  |  | CH |

| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| | (493) |  |  | CH |
| | (494) |  |  | CH |
| 5 | (495) |  |  | CH |
| | (496) |  |  | CH |
| 10 | (497) |  |  | CH |
| | (498) |  |  | CH |
| 15 | (499) |  |  | CH |
| | (500) |  |  | CH |
| 20 | (501) |  |  | CH |
| | (502) |  |  | CH |
| 25 | (503) |  |  | CH |
| | (504) |  |  | CH |
| 30 | (505) |  |  | CH |
| | (506) |  |  | CH |
| | (507) |  |  | CH |
| 35 | (508) |  |  | CH |

- 69 -

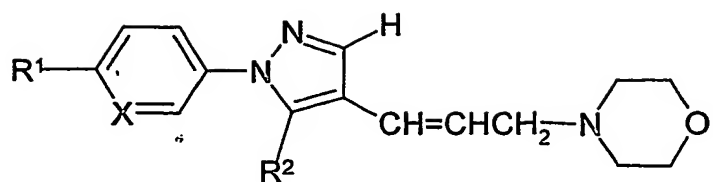
| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| | (509) |  |  | CH |
| | (510) |  |  | CH |
| 5 | (511) |  |  | CH |
| | (512) |  | CF ₃ | CH |
| 10 | (513) |  | CF ₃ | CH |
| | (514) |  | CF ₃ | CH |
| | (515) |  |  | N |
| 15 | (516) |  |  | N |
| | (517) |  |  | N |
| 20 | (518) |  |  | N |
| | (519) |  |  | N |
| | (520) |  |  | N |
| 25 | (521) |  |  | N |
| | (522) |  |  | N |
| 30 | (523) |  |  | N |
| | (524) |  |  | N |
| 35 | (525) |  |  | N |

- 70 -

| | | | | |
|----|-------|---|---|---|
| 5 | (526) |  |  | N |
| | (527) |  |  | N |
| | (528) |  |  | N |
| 10 | (529) |  |  | N |
| | (530) |  |  | N |
| | (531) |  |  | N |
| 15 | (532) |  |  | N |
| | (533) |  |  | N |
| 20 | (534) |  |  | N |
| | (535) |  |  | N |
| | (536) |  |  | N |
| 25 | (537) |  | CF ₃ | N |
| | (538) |  | CF ₃ | N |
| 30 | (539) |  | CF ₃ | N |

Beispiele 540 – 589:

- 71 -



5

10

15

20

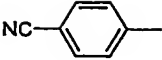
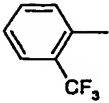

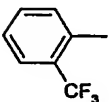
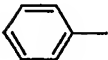
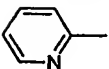
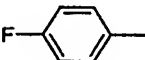
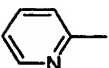
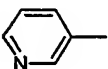
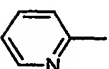
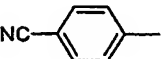
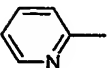

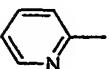
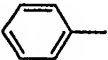



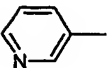
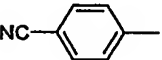

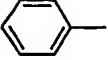
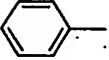

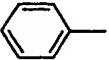
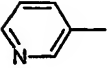
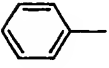
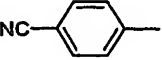
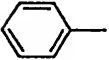

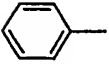
25

30

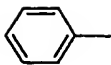
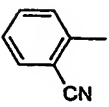

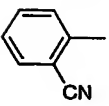
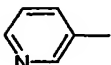
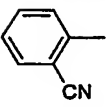
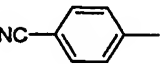
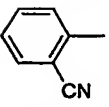
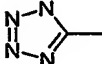
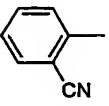
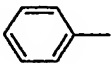
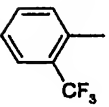

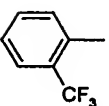
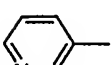
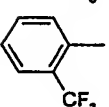
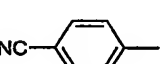
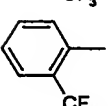
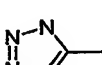
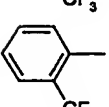
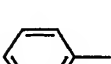
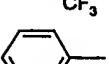
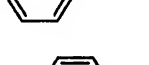
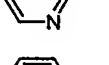
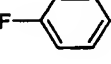
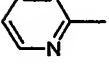
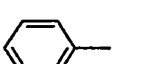
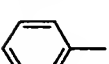
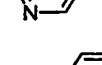
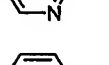
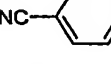
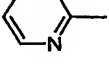
35

| | R ¹ | R ² | X |
|-------|----------------|----------------|----|
| (540) | | | CH |
| (541) | | | CH |
| (542) | | | CH |
| (543) | | | CH |
| (544) | | | CH |
| (545) | | | CH |
| (546) | | | CH |
| (547) | | | CH |
| (548) | | | CH |
| (549) | | | CH |
| (550) | | | CH |
| (551) | | | CH |
| (552) | | | CH |

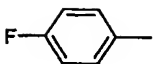

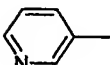
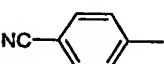

- 72 -

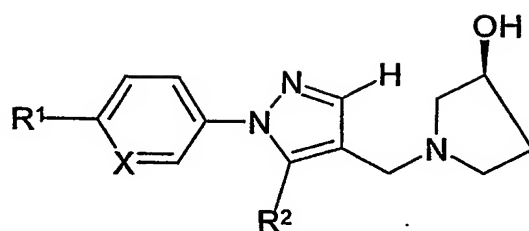
| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| | (553) |  |  | CH |
| | (554) |  |  | CH |
| 5 | (555) |  |  | CH |
| | (556) |  |  | CH |
| 10 | (557) |  |  | CH |
| | (558) |  |  | CH |
| | (559) |  |  | CH |
| 15 | (560) |  |  | CH |
| | (561) |  |  | CH |
| 20 | (562) |  | CF ₃ | CH |
| | (563) |  | CF ₃ | CH |
| | (564) |  | CF ₃ | CH |
| 25 | (565) |  |  | N |
| | (566) |  |  | N |
| 30 | (567) |  |  | N |
| | (568) |  |  | N |
| 35 | (569) |  |  | N |

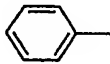
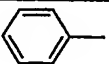

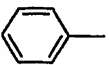
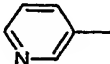
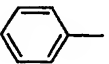
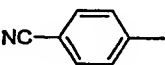
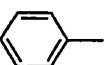
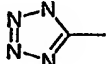
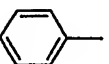
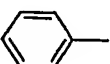
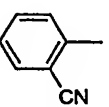

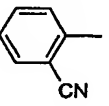
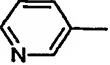
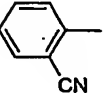
- 73 -

| | | | | |
|----|-------|---|---|---|
| | (570) |  |  | N |
| | (571) |  |  | N |
| 5 | (572) |  |  | N |
| | (573) |  |  | N |
| 10 | (574) |  |  | N |
| | (575) |  |  | N |
| 15 | (576) |  |  | N |
| | (577) |  |  | N |
| 20 | (578) |  |  | N |
| | (579) |  |  | N |
| 25 | (580) |  |  | N |
| | (581) |  |  | N |
| | (582) |  |  | N |
| 30 | (583) |  |  | N |
| | (584) |  |  | N |
| 35 | (585) |  |  | N |

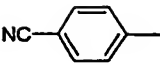
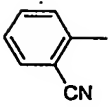

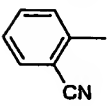
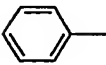
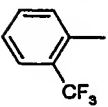
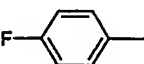
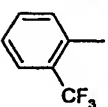
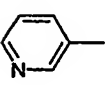
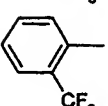
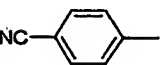
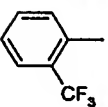

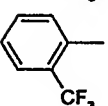
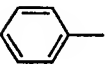
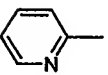

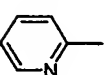
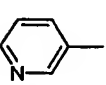
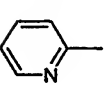
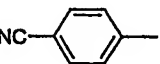
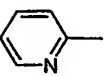

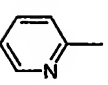
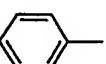



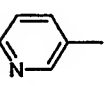
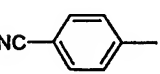
- 74 -

| | | | |
|-------|---|---|---|
| (586) |  |  | N |
| (587) |  | CF ₃ | N |
| (588) |  | CF ₃ | N |
| (589) |  | CF ₃ | N |


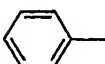
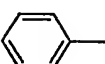
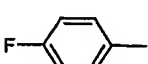
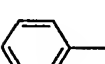
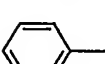
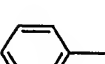
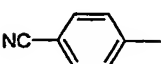
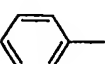

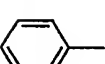
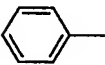
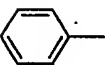

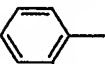
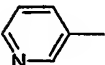
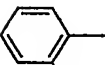
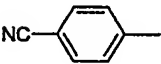
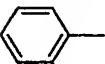

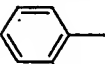
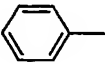
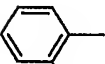
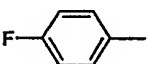
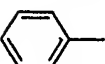
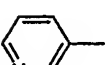
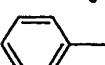
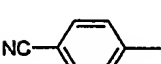
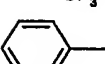

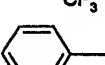
Beispiele 590 – 639:

| | R ¹ | R ² | X |
|-------|---|---|----|
| (590) |  |  | CH |
| (591) |  |  | CH |
| (592) |  |  | CH |
| (593) |  |  | CH |
| (594) |  |  | CH |
| (595) |  |  | CH |
| (596) |  |  | CH |
| (597) |  |  | CH |

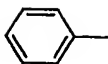
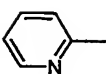
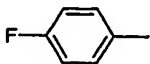
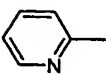
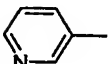
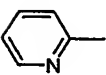
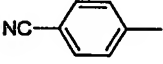
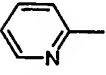

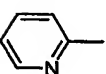
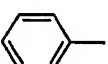



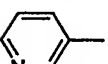
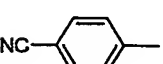

- 75 -

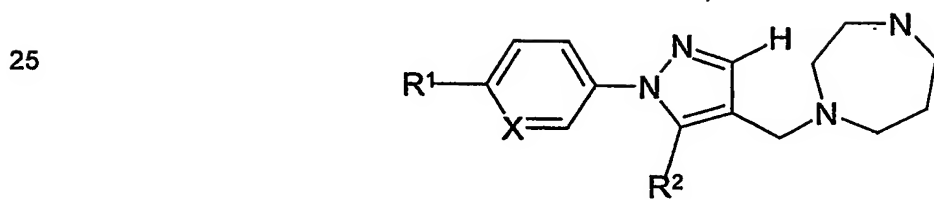
| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| | (598) |  |  | CH |
| | (599) |  |  | CH |
| 5 | (600) |  |  | CH |
| | (601) |  |  | CH |
| 10 | (602) |  |  | CH |
| | (603) |  |  | CH |
| 15 | (604) |  |  | CH |
| | (605) |  |  | CH |
| 20 | (606) |  |  | CH |
| | (607) |  |  | CH |
| | (608) |  |  | CH |
| 25 | (609) |  |  | CH |
| | (610) |  |  | CH |
| 30 | (611) |  |  | CH |
| | (612) |  | CF ₃ | CH |
| 35 | (613) |  | CF ₃ | CH |

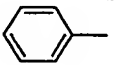
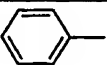
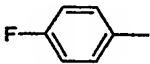
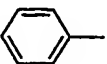
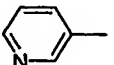
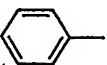
- 76 -

| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| | (614) |  | CF ₃ | CH |
| | (615) |  |  | N |
| 5 | (616) |  |  | N |
| | (617) |  |  | N |
| 10 | (618) |  |  | N |
| | (619) |  |  | N |
| | (620) |  |  | N |
| 15 | (621) |  |  | N |
| | (622) |  |  | N |
| 20 | (623) |  |  | N |
| | (624) |  |  | N |
| 25 | (625) |  |  | N |
| | (626) |  |  | N |
| 30 | (627) |  |  | N |
| | (628) |  |  | N |
| 35 | (629) |  |  | N |

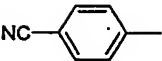
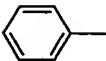

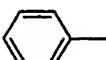
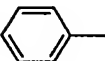
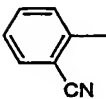

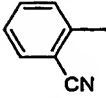
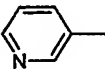
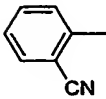
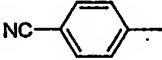
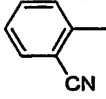

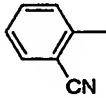
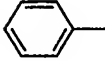
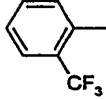
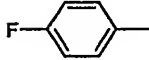
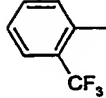
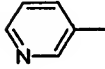
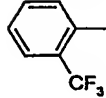
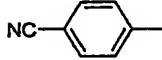
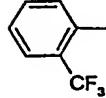

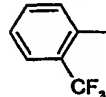
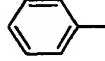
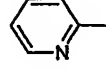
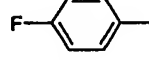
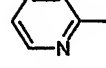
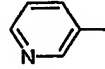
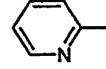
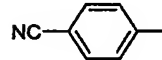
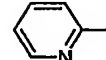
- 77 -

| | | | | |
|----|-------|---|---|---|
| 5 | (630) |  |  | N |
| | (631) |  |  | N |
| | (632) |  |  | N |
| | (633) |  |  | N |
| 10 | (634) |  |  | N |
| | (635) |  |  | N |
| | (636) |  |  | N |
| 15 | (637) |  | CF ₃ | N |
| | (638) |  | CF ₃ | N |
| 20 | (639) |  | CF ₃ | N |


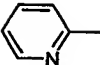

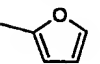
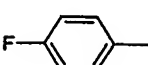
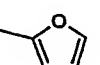

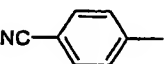


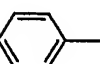

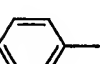

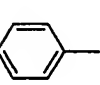
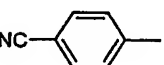
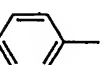

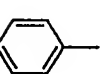

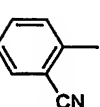

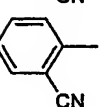

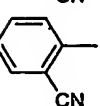
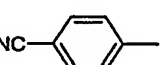
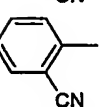

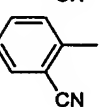

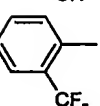
Beispiele 640 – 689:

| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| 30 | | R ¹ | R ² | X |
| | (640) |  |  | CH |
| | (641) |  |  | CH |
| 35 | (642) |  |  | CH |


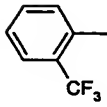
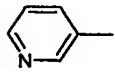
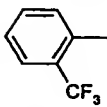
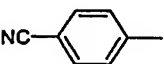
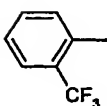
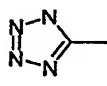
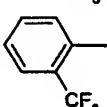
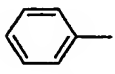
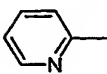

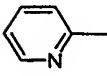
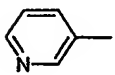
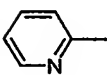
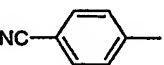
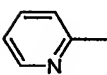
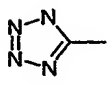
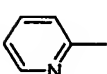
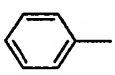

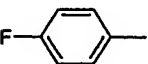

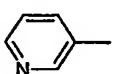
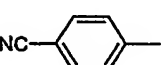

- 78 -

| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| | (643) |  |  | CH |
| | (644) |  |  | CH |
| 5 | (645) |  |  | CH |
| | (646) |  |  | CH |
| 10 | (647) |  |  | CH |
| | (648) |  |  | CH |
| 15 | (649) |  |  | CH |
| | (650) |  |  | CH |
| 20 | (651) |  |  | CH |
| | (652) |  |  | CH |
| 25 | (653) |  |  | CH |
| | (654) |  |  | CH |
| 30 | (655) |  |  | CH |
| | (656) |  |  | CH |
| | (657) |  |  | CH |
| 35 | (658) |  |  | CH |

- 79 -

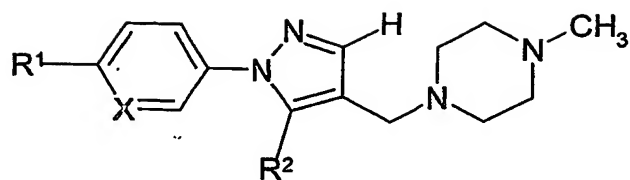
| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| | (659) |  |  | CH |
| | (660) |  |  | CH |
| 5 | (661) |  |  | CH |
| | (662) |  | CF ₃ | CH |
| 10 | (663) |  | CF ₃ | CH |
| | (664) |  | CF ₃ | CH |
| | (665) |  |  | N |
| 15 | (666) |  |  | N |
| | (667) |  |  | N |
| 20 | (668) |  |  | N |
| | (669) |  |  | N |
| | (670) |  |  | N |
| 25 | (671) |  |  | N |
| | (672) |  |  | N |
| 30 | (673) |  |  | N |
| | (674) |  |  | N |
| 35 | (675) |  |  | N |

- 80 -

| | | | | |
|----|-------|---|---|---|
| 5 | (676) |  |  | N |
| | (677) |  |  | N |
| | (678) |  |  | N |
| 10 | (679) |  |  | N |
| | (680) |  |  | N |
| | (681) |  |  | N |
| 15 | (682) |  |  | N |
| | (683) |  |  | N |
| 20 | (684) |  |  | N |
| | (685) |  |  | N |
| | (686) |  |  | N |
| 25 | (687) |  | CF ₃ | N |
| | (688) |  | CF ₃ | N |
| 30 | (689) |  | CF ₃ | N |

Beispiele 690 – 739:

- 81 -

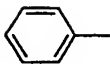
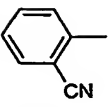

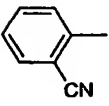
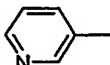
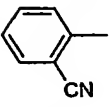
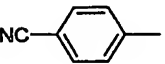
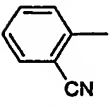

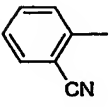
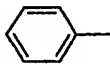
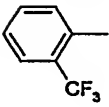
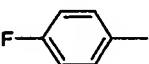
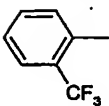
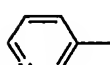
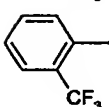
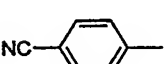
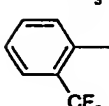

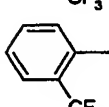
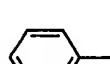
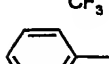
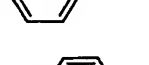
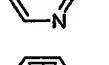
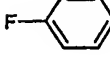
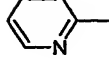
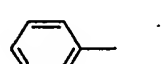
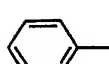

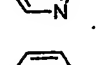
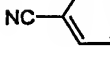
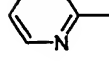


5



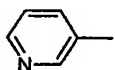
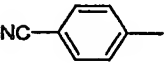

| | R ¹ | R ² | X |
|----------|----------------|----------------|----|
| (690) | | | CH |
| 10 (691) | | | CH |
| (692) | | | CH |
| (693) | | | CH |
| 15 (694) | | | CH |
| (695) | | | CH |
| 20 (696) | | | CH |
| (697) | | | CH |
| 25 (698) | | | CH |
| (699) | | | CH |
| 30 (700) | | | CH |
| (701) | | | CH |
| 35 (702) | | | CH |

- 82 -

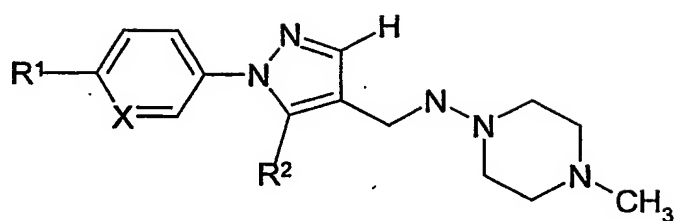
| | | | | |
|----|-------|--|-----------------|----|
| | (703) | | | CH |
| | (704) | | | CH |
| 5 | (705) | | | CH |
| | (706) | | | CH |
| 10 | (707) | | | CH |
| | (708) | | | CH |
| | (709) | | | CH |
| 15 | (710) | | | CH |
| | (711) | | | CH |
| 20 | (712) | | CF ₃ | CH |
| | (713) | | CF ₃ | CH |
| | (714) | | CF ₃ | CH |
| 25 | (715) | | | N |
| | (716) | | | N |
| 30 | (717) | | | N |
| | (718) | | | N |
| 35 | (719) | | | N |

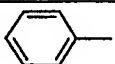
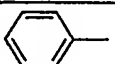

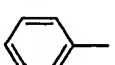
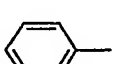
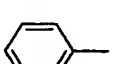
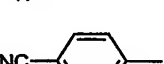
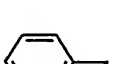

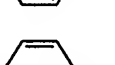
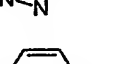
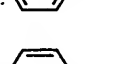
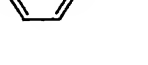
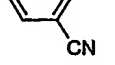
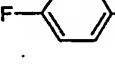
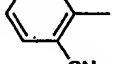
| | | | | |
|----|-------|---|---|---|
| | (720) |  |  | N |
| | (721) |  |  | N |
| 5 | (722) |  |  | N |
| | (723) |  |  | N |
| 10 | (724) |  |  | N |
| | (725) |  |  | N |
| 15 | (726) |  |  | N |
| | (727) |  |  | N |
| 20 | (728) |  |  | N |
| | (729) |  |  | N |
| 25 | (730) |  |  | N |
| | (731) |  |  | N |
| | (732) |  |  | N |
| 30 | (733) |  |  | N |
| | (734) |  |  | N |
| 35 | (735) |  |  | N |

- 84 -

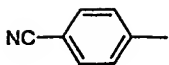
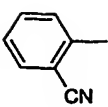
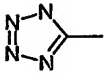
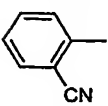
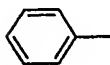
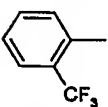
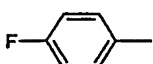
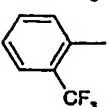
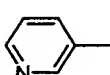
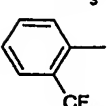
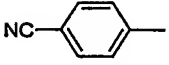
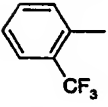
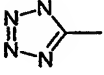
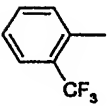
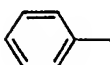
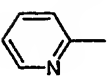
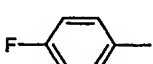
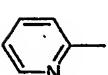
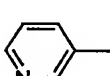
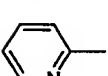
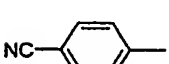
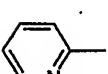
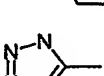
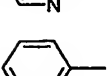
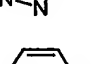

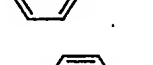

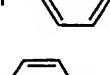
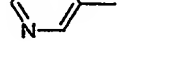
| | | | |
|-------|---|---|---|
| (736) |  |  | N |
| (737) |  | CF ₃ | N |
| (738) |  | CF ₃ | N |
| (739) |  | CF ₃ | N |

Beispiele 740 – 789:


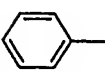
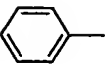
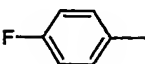
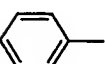
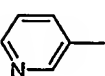
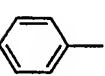
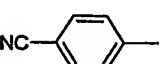
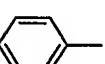

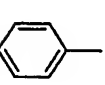
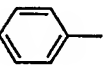
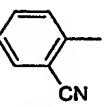

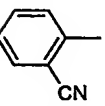
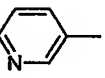
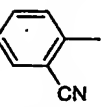
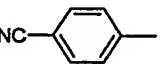
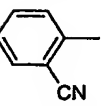

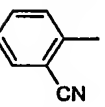
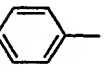
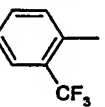

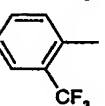
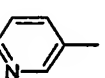
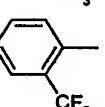
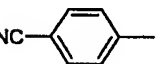
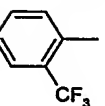

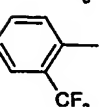


| | R ¹ | R ² | X |
|-------|---|---|----|
| (740) |  |  | CH |
| (741) |  |  | CH |
| (742) |  |  | CH |
| (743) |  |  | CH |
| (744) |  |  | CH |
| (745) |  |  | CH |
| (746) |  |  | CH |
| (747) |  |  | CH |

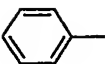
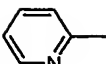
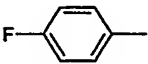
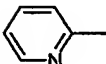
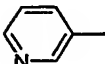
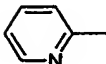
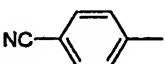
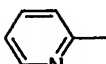

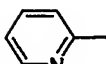
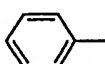

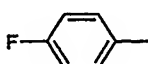

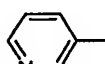
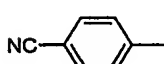

- 85 -

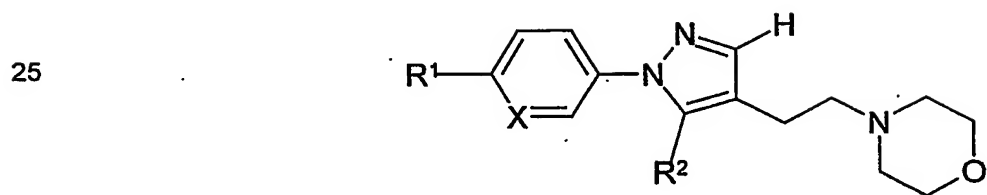
| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| | (748) |  |  | CH |
| | (749) |  |  | CH |
| 5 | (750) |  |  | CH |
| | (751) |  |  | CH |
| 10 | (752) |  |  | CH |
| | (753) |  |  | CH |
| 15 | (754) |  |  | CH |
| | (755) |  |  | CH |
| 20 | (756) |  |  | CH |
| | (757) |  |  | CH |
| | (758) |  |  | CH |
| 25 | (759) |  |  | CH |
| | (760) |  |  | CH |
| 30 | (761) |  |  | CH |
| | (762) |  | CF ₃ | CH |
| 35 | (763) |  | CF ₃ | CH |

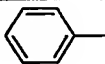
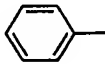
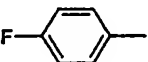
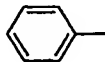
- 86 -

| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| | (764) |  | CF ₃ | CH |
| | (765) |  |  | N |
| 5 | (766) |  |  | N |
| | (767) |  |  | N |
| 10 | (768) |  |  | N |
| | (769) |  |  | N |
| | (770) |  |  | N |
| 15 | (771) |  |  | N |
| | (772) |  |  | N |
| 20 | (773) |  |  | N |
| | (774) |  |  | N |
| 25 | (775) |  |  | N |
| | (776) |  |  | N |
| 30 | (777) |  |  | N |
| | (778) |  |  | N |
| 35 | (779) |  |  | N |

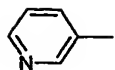
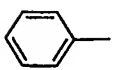
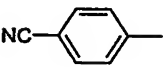
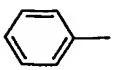
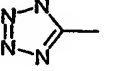
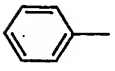
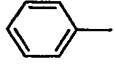
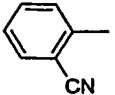
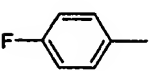
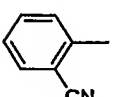
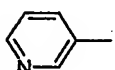
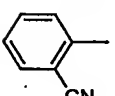
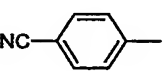
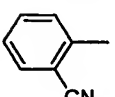
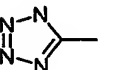
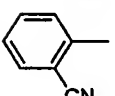
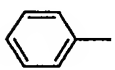
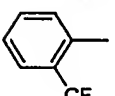
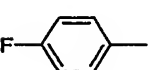
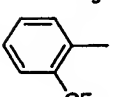
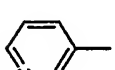
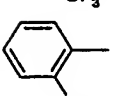
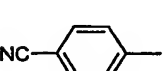
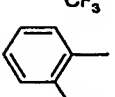
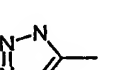
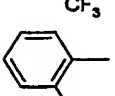
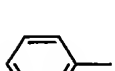
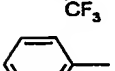

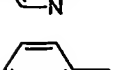
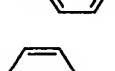
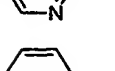
- 87 -

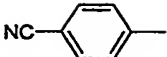
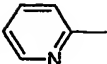
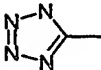
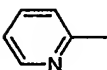
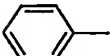



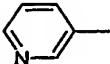
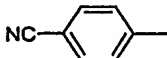

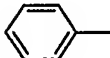
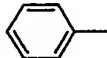
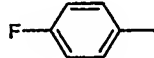
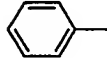
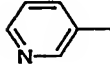
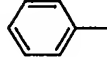
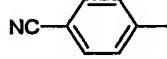
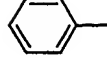
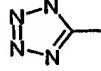
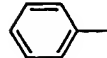
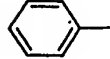
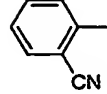
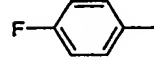
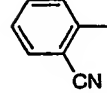
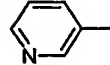
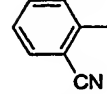
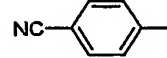
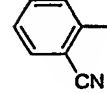
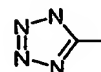
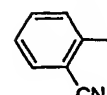
| | | | | |
|----|-------|---|---|---|
| 5 | (780) |  |  | N |
| | (781) |  |  | N |
| | (782) |  |  | N |
| | (783) |  |  | N |
| 10 | (784) |  |  | N |
| | (785) |  |  | N |
| | (786) |  |  | N |
| 15 | (787) |  | CF ₃ | N |
| | (788) |  | CF ₃ | N |
| 20 | (789) |  | CF ₃ | N |

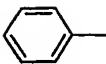
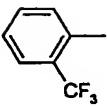
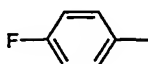
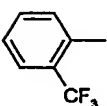
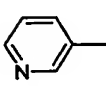
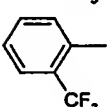
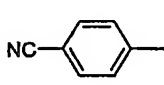
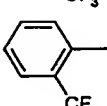

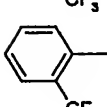
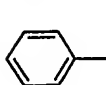
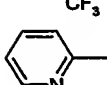
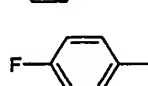
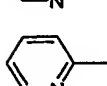
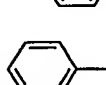
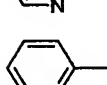
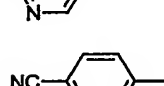
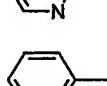

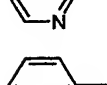
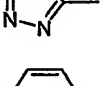

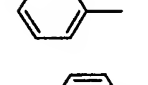

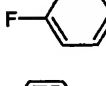
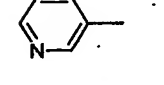
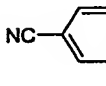
Beispiele 790 – 839:

| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| 30 | | R ¹ | R ² | X |
| | (790) |  |  | CH |
| | (791) |  |  | CH |

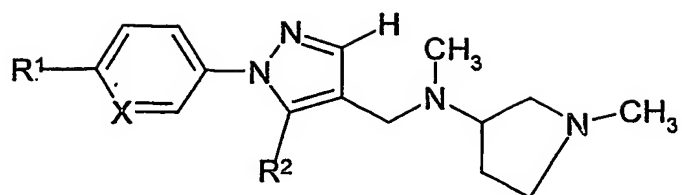
35

| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| | (792) |  |  | CH |
| | (793) |  |  | CH |
| 5 | (794) |  |  | CH |
| | (795) |  |  | CH |
| 10 | (796) |  |  | CH |
| | (797) |  |  | CH |
| 15 | (798) |  |  | CH |
| | (799) |  |  | CH |
| 20 | (800) |  |  | CH |
| | (801) |  |  | CH |
| 25 | (802) |  |  | CH |
| | (803) |  |  | CH |
| 30 | (804) |  |  | CH |
| | (805) |  |  | CH |
| | (806) |  |  | CH |
| 35 | (807) |  |  | CH |

| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| | (808) |  |  | CH |
| | (809) |  |  | CH |
| 5 | (810) |  |  | CH |
| | (811) |  |  | CH |
| | (812) |  | CF ₃ | CH |
| 10 | (813) |  | CF ₃ | CH |
| | (814) |  | CF ₃ | CH |
| 15 | (815) |  |  | N |
| | (816) |  |  | N |
| | (817) |  |  | N |
| 20 | (818) |  |  | N |
| | (819) |  |  | N |
| 25 | (820) |  |  | N |
| | (821) |  |  | N |
| 30 | (822) |  |  | N |
| | (823) |  |  | N |
| 35 | (824) |  |  | N |

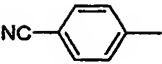
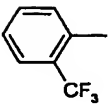

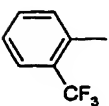
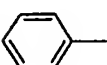
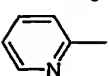

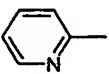
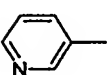
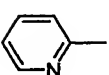
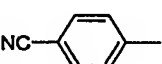
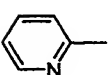

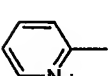
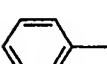



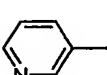
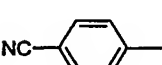

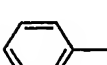
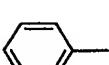
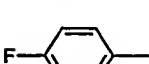
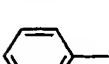
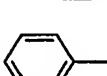
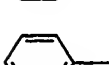
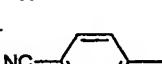



| | | | | |
|----|-------|---|---|---|
| | (825) |  |  | N |
| | (826) |  |  | N |
| 5 | (827) |  |  | N |
| | (828) |  |  | N |
| 10 | (829) |  |  | N |
| | (830) |  |  | N |
| 15 | (831) |  |  | N |
| | (832) |  |  | N |
| | (833) |  |  | N |
| 20 | (834) |  |  | N |
| | (835) |  |  | N |
| 25 | (836) |  |  | N |
| | (837) |  | CF ₃ | N |
| | (838) |  | CF ₃ | N |
| 30 | (839) |  | CF ₃ | N |

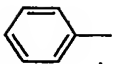
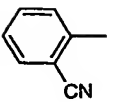

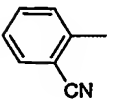
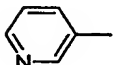
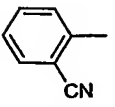
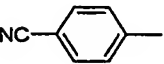
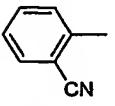

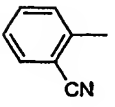
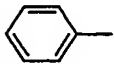
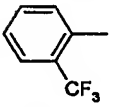
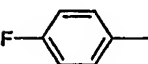
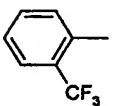
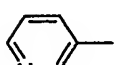
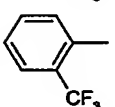
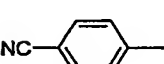
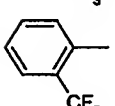

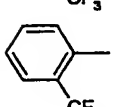
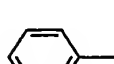
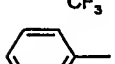
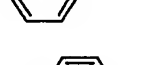
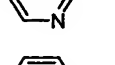
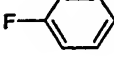
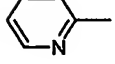
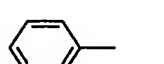
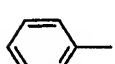

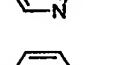
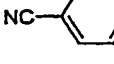
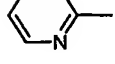
Beispiele 840 – 889:



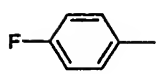

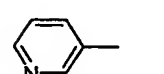
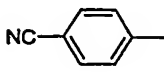
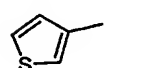
5

| | R ¹ | R ² | X |
|----------|----------------|----------------|----|
| (840) | | | CH |
| 10 (841) | | | CH |
| (842) | | | CH |
| (843) | | | CH |
| 15 (844) | | | CH |
| (845) | | | CH |
| 20 (846) | | | CH |
| (847) | | | CH |
| 25 (848) | | | CH |
| (849) | | | CH |
| 30 (850) | | | CH |
| (851) | | | CH |
| 35 (852) | | | CH |

| | | | | |
|----|-------|---|---|----|
| 5 | (853) |  |  | CH |
| | (854) |  |  | CH |
| | (855) |  |  | CH |
| | (856) |  |  | CH |
| | (857) |  |  | CH |
| 10 | (858) |  |  | CH |
| 15 | (859) |  |  | CH |
| | (860) |  |  | CH |
| | (861) |  |  | CH |
| 20 | (862) |  | CF ₃ | CH |
| 25 | (863) |  | CF ₃ | CH |
| | (864) |  | CF ₃ | CH |
| | (865) |  |  | N |
| | (866) |  |  | N |
| 30 | (867) |  |  | N |
| 35 | (868) |  |  | N |
| | (869) |  |  | N |

| | | | | |
|----|-------|---|---|---|
| | (870) |  |  | N |
| | (871) |  |  | N |
| 5 | (872) |  |  | N |
| | (873) |  |  | N |
| 10 | (874) |  |  | N |
| | (875) |  |  | N |
| 15 | (876) |  |  | N |
| | (877) |  |  | N |
| 20 | (878) |  |  | N |
| | (879) |  |  | N |
| 25 | (880) |  |  | N |
| | (881) |  |  | N |
| | (882) |  |  | N |
| 30 | (883) |  |  | N |
| | (884) |  |  | N |
| 35 | (885) |  |  | N |

- 94 -

| | | | | |
|---|-------|---|---|---|
| | (886) |  |  | N |
| | (887) |  | CF ₃ | N |
| 5 | (888) |  | CF ₃ | N |
| | (889) |  | CF ₃ | N |

10 Beispiele 89 – 1059:

| | | HT2A IC50 | HT2C IC50 |
|----|--|-----------|-----------|
| 15 | (890) {2-[1-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-dimethyl-amin | 1,50E-09 | 2,74E-08 |
| | (891) 1-[5-Furan-2-yl-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 4,50E-09 | 2,10E-07 |
| 20 | (892) 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-ethanol | 5,20E-09 | 4,20E-07 |
| 25 | (893) 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-[1,4]diazepam | 6,40E-09 | 2,30E-07 |
| | (894) N-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-ethan-1,2-diamin | 6,50E-09 | 4,50E-07 |
| 30 | (895) 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 7,50E-09 | 1,15E-06 |
| 35 | (896) 4-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-carbonsäuretert-butyl ester | 8,00E-09 | 4,30E-05 |

| | | | | |
|----|-------|--|----------|----------|
| | (897) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-diethyl-amin | 1,10E-08 | 1,00E-06 |
| 5 | (898) | 4-{2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-morpholin | 1,20E-08 | 1,00E-06 |
| | (899) | 1-{1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-phenyl]-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl}-4-methyl-piperazin | 1,20E-08 | n.d. |
| 10 | (900) | 1-[1-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,30E-08 | 3,10E-07 |
| 15 | (901) | 1-[1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-phenyl]-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,30E-08 | 8,70E-07 |
| | (902) | 1-[1-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,31E-08 | 2,15E-07 |
| 20 | (903) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(4-methyl-piperazin-1-yl)-amin | 1,40E-08 | 4,70E-07 |
| 25 | (904) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol | 1,40E-08 | 2,00E-06 |
| | (905) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(2-methoxy-ethyl)-amin | 1,60E-08 | 1,00E-06 |
| 30 | (906) | 2-{[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amino}-ethanol | 1,60E-08 | 1,00E-06 |
| 35 | (907) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amin | 1,60E-08 | 8,40E-08 |

| | | | | |
|----|-------|---|----------|----------|
| | (908) | 4-{3-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-allyl}-morpholin | 1,70E-08 | n.d. |
| 5 | (909) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-pyrrol-1-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,70E-08 | 2,10E-07 |
| | (910) | 1-[1-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]-4-methyl-piperazin | 1,80E-08 | n.d. |
| 10 | (911) | 1-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-5-(3-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin | 1,90E-08 | n.d. |
| 15 | (912) | N-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-N,N',N'-trimethyl-ethan-1,2-diamin | 2,00E-08 | 9,20E-07 |
| | (913) | 1-{2-[1-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-3-ol | 2,00E-08 | 6,20E-07 |
| 20 | (914) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-dimethyl-amin | 2,10E-08 | 4,50E-07 |
| 25 | (915) | C-(1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methylamin | 2,10E-08 | 9,20E-07 |
| | (916) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4'-methyl-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,20E-08 | 9,60E-07 |
| 30 | (917) | 4-{3-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-propyl}-morpholin | 2,30E-08 | n.d. |
| | (918) | (1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyridin-2-ylmethyl-amin | 2,30E-08 | 1,00E-06 |
| 35 | (919) | 1-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-ethyl]-4-[5-(2-fluor- | 2,30E-08 | 1,00E-06 |

phenyl)-1-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-
piperazin

| | | | | |
|----|-------|--|----------|----------|
| 5 | (920) | 1-[1-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,30E-08 | 3,30E-07 |
| 10 | (921) | 1-{2-[1-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-4-methyl-piperazin | 2,33E-08 | 7,30E-07 |
| | (922) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,40E-08 | 6,60E-07 |
| 15 | (923) | 1-[1-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-5-(4-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,50E-08 | 7,50E-07 |
| 20 | (924) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin | 2,60E-08 | 6,60E-07 |
| | (925) | (1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amin | 2,60E-08 | 5,20E-07 |
| 25 | (926) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,73E-08 | 6,00E-07 |
| 30 | (927) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-ethyl-piperazin | 2,80E-08 | 1,00E-06 |
| | (928) | 1-Ethyl-4-{2-[1-(4'-fluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-piperazin | 2,80E-08 | 1,30E-06 |
| 35 | (929) | N-{1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-acetamid | 2,90E-08 | 1,00E-06 |

| | | | | |
|----|-------|--|----------|----------|
| | (930) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(3'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,90E-08 | 6,90E-07 |
| 5 | (931) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin | 3,00E-08 | 1,00E-06 |
| | (932) | (1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyridin-4-ylmethyl-amin | 3,10E-08 | 1,00E-06 |
| 10 | (933) | [5-(4-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol | 3,10E-08 | 1,00E-06 |
| 15 | (934) | 1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-pyrazole | 3,20E-08 | 1,00E-06 |
| | (935) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(3-methoxy-propyl)-amin | 3,40E-08 | 1,00E-06 |
| 20 | (936) | {1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-dimethyl-amin | 3,50E-08 | n.d. |
| 25 | (937) | [5-(2-Fluor-phenyl)-1-(5-trifluormethyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-dimethyl-amin | 3,50E-08 | 1,00E-06 |
| | (938) | 1-Ethyl-4-[1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin | 3,50E-08 | n.d. |
| 30 | (939) | 1-Biphenyl-4-yl-4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazole | 3,60E-08 | n.d. |
| 35 | (940) | 1-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-5-m-tolyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin | 3,70E-08 | n.d. |

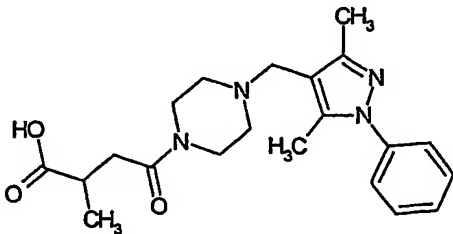
| | | | | |
|----|-------|---|----------|----------|
| | (941) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(5-trifluormethyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 3,90E-08 | 1,00E-06 |
| 5 | (942) | (1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-amin | 3,90E-08 | 1,00E-06 |
| 10 | (943) | 1-[5-(3-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-isopropylpiperazin | 4,10E-08 | 1,00E-06 |
| | (944) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin | 4,30E-08 | 7,90E-07 |
| 15 | (945) | 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-thiomorpholin 1,1-dioxid | 4,30E-08 | 1,00E-06 |
| 20 | (946) | N-[5-(2-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-N,N',N'-trimethylethan-1,2-diamin | 4,40E-08 | 4,90E-07 |
| 25 | (947) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amin | 4,69E-08 | 1,00E-06 |
| | (948) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-azepan | 4,80E-08 | n.d. |
| 30 | (949) | 1-(1-Biphenyl-4-yl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-4-methyl-piperazin | 5,00E-08 | 1,00E-06 |
| | (950) | 1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-4-[5-(2-fluor-phenyl)-1-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin | 5,30E-08 | n.d. |
| 35 | (951) | [5-(2-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)- | 5,30E-08 | 1,00E-06 |

1H-pyrazol-4-ylmethyl]-diethylamin

| | | | | |
|----|-------|---|----------|----------|
| | (952) | 4'-[5-(2-Fluor-phenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrazol-1-yl]-biphenyl-4-carbonitril | 5,30E-08 | 7,90E-07 |
| 5 | (953) | 1-[1-(2',5'-Difluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 5,50E-08 | 4,70E-07 |
| 10 | (954) | 1-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperazin | 5,60E-08 | n.d. |
| 15 | (955) | 1-[1-(2',4'-Difluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 5,60E-08 | n.d. |
| 20 | (956) | 1-[1-(4'-Ethyl-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 5,70E-08 | n.d. |
| | (957) | 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-carbonsäureethyl ester | 5,80E-08 | n.d. |
| 25 | (958) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4'-isopropyl-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 5,81E-08 | 8,30E-07 |
| 30 | (959) | 1-[1-(2',3'-Difluor-4'-methyl-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 6,00E-08 | n.d. |
| 35 | (960) | 1-[1-(3',4'-Difluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 6,00E-08 | 3,40E-07 |

| | | | | |
|----|-------|---|----------|----------|
| | (961) | 1-(3-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-propyl)-pyrrolidin-2-on | 6,40E-08 | 1,00E-06 |
| 5 | (962) | 3-{1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-ylmethyl}-pyridin | 6,60E-08 | n.d. |
| 10 | (963) | 1-[1-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 6,90E-08 | n.d. |
| 15 | (964) | 2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin | 7,00E-08 | 1,00E-06 |
| | (965) | 1-[5-(2-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin | 7,20E-08 | 6,00E-07 |
| 20 | (966) | 1-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-5-o-tolyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin | 7,20E-08 | n.d. |
| 25 | (967) | 1-[1-(2',3'-Difluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 7,30E-08 | n.d. |
| | (968) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-pyridin-4-ylmethyl-piperazin | 7,50E-08 | n.d. |
| 30 | (969) | (1H-Benzoimidazol-2-ylmethyl)-[1-biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amin | 7,60E-08 | 1,00E-06 |
| 35 | (970) | {4'-[5-(2-Fluor-phenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrazol-1-yl]-biphenyl-2-ylmethyl}- | 8,10E-08 | n.d. |

dimethyl-amin

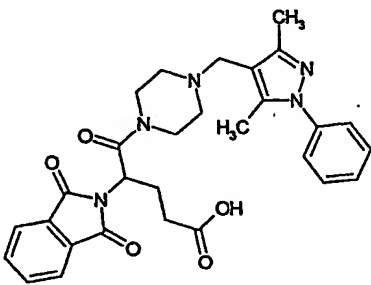
| | | | | |
|----|-------|--|----------|----------|
| 5 | (971) | 4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-carbonsäuretert-butyl ester | 8,20E-08 | 1,00E-06 |
| 10 | (972) | 2-[2-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-pyrazin | 8,50E-08 | n.d. |
| 15 | (973) | 1-[1-(3',5'-Dichlor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 8,60E-08 | n.d. |
| 20 | (974) | [1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(4-methylpiperazin-1-yl)-amin | 8,70E-08 | n.d. |
| | (975) | 1-[5-(2-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-ethylpiperazin | 8,80E-08 | 1,00E-06 |
| | (976) | 1-[1-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 9,30E-08 | 3,71E-07 |
| 25 | (977) | 2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan | 9,40E-08 | 6,80E-07 |
| 30 | (978) |  | 1,00E-07 | n.d. |
| 35 | (979) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3,5-dimethyl-piperazin | 1,00E-07 | n.d. |

| | | | | |
|----|-------|---|----------|----------|
| 5 | (980) | 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-N-(4-nitro-phenyl)-acetamid | 1,00E-07 | n.d. |
| | (981) | 1-[1-(2',5'-Difluor-biphenyl-4-yl)-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,10E-07 | 1,00E-06 |
| 10 | (982) | Cyclopropyl-bis-[1-(4'-fluor-biphenyl-4-yl)-5-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amin | 1,10E-07 | n.d. |
| | (983) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-isopropyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,20E-07 | 5,20E-07 |
| 15 | (984) | 1-[1-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,20E-07 | n.d. |
| 20 | (985) | 2-{4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-pyrrolidin-1-yl-ethanon | 1,22E-07 | n.d. |
| | (986) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperidin | 1,30E-07 | n.d. |
| 25 | (987) | 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-2-cyano-acetamid | 1,30E-07 | n.d. |
| 30 | (988) | N-{4'-[5-(2-Fluor-phenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyrazol-1-yl]-biphenyl-3-yl}-acetamid | 1,30E-07 | n.d. |
| | (989) | 1-[1-(4-Bromo-phenyl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 1,30E-07 | n.d. |
| 35 | (990) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-trifluormethyl- | 1,33E-07 | 4,90E-07 |

| | | | | |
|----|--------|--|----------|----------|
| | | phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl- piperazin | | |
| 5 | (991) | (1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[1-biphenyl-4-yl- 5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]- amin | 1,40E-07 | n.d. |
| 10 | (992) | [5-(3-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)- 1H-pyrazol-4-yl]-methanol | 1,40E-07 | n.d. |
| | (993) | 4'-[5-(2-Fluor-phenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1- ylmethyl)-pyrazol-1-yl]-biphenyl-3-carbonitril | 1,40E-07 | n.d. |
| 15 | (994) | 1-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-5-p-tolyl-1H- pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin | 1,40E-07 | n.d. |
| 20 | (995) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H- pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-(1-methyl- piperidin-4-yl)-amin | 1,60E-07 | n.d. |
| | (996) | 5-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H- pyrazol-4-ylmethyl]-2-oxa-5-aza- bicyclo[2.2.1]heptan | 1,60E-07 | n.d. |
| 25 | (997) | 1-[5-(2-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)- 1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-isopropylpiperazin | 1,60E-07 | 1,00E-06 |
| 30 | (998) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H- pyrazol-4-ylmethyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin | 1,70E-07 | n.d. |
| | (999) | 4-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H- pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amino}-piperidin-1- carbonsäureethyl ester | 1,70E-07 | n.d. |
| 35 | (1000) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-pyridin-3-yl- phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl- | 1,70E-07 | n.d. |

piperazin

| | | | | |
|----|--------|---|----------|----------|
| 5 | (1001) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amin | 1,70E-07 | n.d. |
| 10 | (1002) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amin | 1,70E-07 | n.d. |
| | (1003) | 1-[5-(4-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol | 1,70E-07 | 1,00E-06 |
| 15 | (1004) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridin-3-ylmethyl-amin | 1,80E-07 | n.d. |
| 20 | (1005) | [1-(2',5'-Difluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(1H-pyrazol-3-yl)-amin | 1,80E-07 | n.d. |
| | (1006) | N3-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyridin-3,4-diamin | 1,80E-07 | n.d. |
| 25 | (1007) | 1-[5-(3,4-Dichlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin | 1,90E-07 | n.d. |
| 30 | (1008) | {1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-dimethyl-amin | 2,00E-07 | n.d. |
| | (1009) | 1-(1-Biphenyl-4-yl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-piperazin | 2,00E-07 | n.d. |
| 35 | (1010) | 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-N,N-dimethyl-acetamid | 2,00E-07 | n.d. |

| | | | | |
|----|--------|---|----------|----------|
| | (1011) | 1-Ethyl-4-[1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin | 2,00E-07 | n.d. |
| 5 | (1012) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-1H-pyridin-2-on | 2,00E-07 | n.d. |
| 10 | (1013) | 1-[1-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-5-(4-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,10E-07 | 1,00E-06 |
| | (1014) | 3-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-propionsäuremethylester | 2,10E-07 | n.d. |
| 15 | (1015) |  | 2,20E-07 | n.d. |
| 20 | (1016) | [5-(4-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-diethylamin | 2,20E-07 | 1,00E-06 |
| 25 | (1017) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(3'-methyl-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,20E-07 | n.d. |
| 30 | (1018) | 2-{4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-N-ethyl-acetamid | 2,30E-07 | n.d. |
| 35 | (1019) | 1-{1-[5-(2-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluorphenyl)-methanon | 2,30E-07 | 4,00E-08 |

| | | | | |
|----|--------|--|----------|----------|
| | (1020) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(2'-methyl-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,30E-07 | n.d. |
| 5 | (1021) | 1-[1-(2',5'-Difluor-biphenyl-4-yl)-5-(4-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,40E-07 | 1,00E-06 |
| | (1022) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-isoxazol-3-yl-amin | 2,40E-07 | 1,00E-06 |
| 10 | (1023) | (1-Biphenyl-4-yl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amin | 2,40E-07 | n.d. |
| 15 | (1024) | N-[5-(4-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-N,N',N'-trimethylethan-1,2-diamin | 2,40E-07 | 1,00E-06 |
| | (1025) | 1-[1-(4-Bromo-phenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]-4-methyl-piperazin | 2,50E-07 | n.d. |
| 20 | (1026) | 1-(Biphenyl-4-yl-trifluormethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-4-methyl-piperazin | 2,60E-07 | 1,00E-06 |
| | (1027) | 1-[5-(2-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-cyclopentylpiperazin | 2,60E-07 | 1,00E-06 |
| 25 | (1028) | {1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-2-ylmethyl}-diethyl-amin | 2,70E-07 | n.d. |
| 30 | (1029) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(4-trifluormethoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 2,70E-07 | 4,90E-07 |
| 35 | (1030) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure(2-hydroxy-ethyl)-amid | 2,70E-07 | n.d. |

| | | | | |
|----|--------|--|----------|----------|
| | (1031) | 2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrazino[2,1-a]isochinolin | 2,80E-07 | n.d. |
| 5 | (1032) | 2-{4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-ethanol | 2,80E-07 | n.d. |
| 10 | (1033) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-ethyl-piperidin-4-ol | 2,80E-07 | n.d. |
| | (1034) | {[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-acetonitril | 2,80E-07 | n.d. |
| 15 | (1035) | 1-(1-Biphenyl-4-yl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-4-methyl-piperazin | 2,90E-07 | 1,00E-06 |
| | (1036) | (1-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-[1-biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amin | 3,10E-07 | n.d. |
| 20 | (1037) | 1-[5-(4-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-ethylpiperazin | 3,10E-07 | 1,00E-06 |
| 25 | (1038) | 2-{4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-1-pyrrolidin-1-yl-ethanon | 3,11E-07 | n.d. |
| | (1039) | Benzyl-[1-biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-ethyl-amin | 3,20E-07 | n.d. |
| 30 | (1040) | 1-[1-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-isopropylpiperazin | 3,20E-07 | n.d. |
| 35 | (1041) | (3-Aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-[1-biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]- | 3,20E-07 | n.d. |

amin

| | | | | |
|----|--------|--|----------|----------|
| 5 | (1042) | 2-{4-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-acetamid | 3,60E-07 | n.d. |
| | (1043) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-morpholin-4-yl-methanon | 3,60E-07 | n.d. |
| 10 | (1044) | [1-(2',5'-Difluor-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amin | 3,70E-07 | n.d. |
| 15 | (1045) | 2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-3-(3H-imidazol-4-yl)-propan-1-ol | 3,70E-07 | n.d. |
| 20 | (1046) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-(5-methyl-thiazol-2-yl)-amin | 3,70E-07 | n.d. |
| | (1047) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-thiophen-3-ylmethyl-piperazin | 3,80E-07 | n.d. |
| 25 | (1048) | [5-(2-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol | 3,80E-07 | n.d. |
| 30 | (1049) | 1-[1-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin | 3,90E-07 | n.d. |
| 35 | (1050) | 1-[5-(2-Fluor-phenyl)-1-(5-trifluormethyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol | 3,90E-07 | n.d. |
| | (1051) | 8-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H- | 4,00E-07 | 1,00E-06 |

pyrazol-4-ylmethyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-
spiro[4.5]decan-4-on

| | | | | |
|----|--------|---|----------|----------|
| 5 | (1052) | 1-[5-(3,5-Dichlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin | 4,00E-07 | n.d. |
| | (1053) | 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-ol | 4,30E-07 | n.d. |
| 10 | (1054) | 1-[5-(4-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-isopropylpiperazin | 4,40E-07 | 1,00E-06 |
| 15 | (1055) | 1-[5-(2-Methoxy-phenyl)-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin | 4,60E-07 | 3,00E-07 |
| | (1056) | 3-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-pyrrolidin-1-carbonsäuretert-butyl ester | 4,60E-07 | n.d. |
| 20 | (1057) | 1-[5-(4-Chlorphenyl)-1-(4'-fluorbiphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methylpiperazin | 4,60E-07 | 1,00E-06 |
| 25 | (1058) | [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperidin-4-yl-amin | 4,70E-07 | n.d. |
| | (1059) | 2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluor-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethanol | 4,70E-07 | n.d. |

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

15

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

20 Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

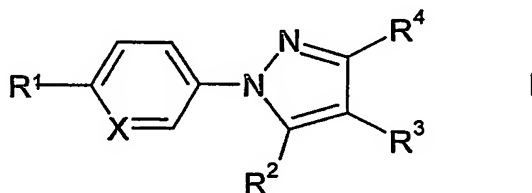
25

30

35

Patentansprüche

1. Verwendung der Verbindungen der Formel I



worin

X CH oder N,

R¹ H, A, Hal, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, CF₃, NO₂, CN, C(NH)NOH oder OCF₃,

R² (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder CF₃,

R³, R⁴ H, (CH₂)_nCO₂R⁵, (CH₂)_nCOHet, (CH₂)_nCON(R⁵)₂, (CH₂)_nCOO(CH₂)_nHet, CHO, (CH₂)_nOR⁵, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nN(R⁵)₂, CH=N-OA, CH₂CH=N-OA, (CH₂)_nNHOA, (CH₂)_nN(R⁵)Het, (CH₂)_nCH=N-Het, (CH₂)_nOCOR⁵, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂OR⁵, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂OCF₃, (CH₂)_nN(R⁵)C(R⁵)HCOOR⁵, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂COHet, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂Het, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂Het, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂N(R⁵)CH₂COOR⁵, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂OR⁵, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂N(R⁵)₂, CH=CHCOOR⁵, CH=CHCH₂NR⁵Het, CH=CHCH₂N(R⁵)₂, CH=CHCH₂OR⁵, CH=CHCH₂Het, (CH₂)_nN(R⁵)Ar, (CH₂)_nN(COOR⁵)COOR⁵, (CH₂)_nN(CONH₂)COOR⁵, (CH₂)_nN(CONH₂)CONH₂, (CH₂)_nN(CH₂COOR⁵)COOR⁵, (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)COOR⁵, (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)CONH₂, (CH₂)_nCHR⁵COR⁵, (CH₂)_nCHR⁵COOR⁵, (CH₂)_nCHR⁵CH₂OR⁵, wobei jeweils einer der Reste R³ oder R⁴ die Bedeutung H aufweist,

- 5 R^5 H oder A
- A unsubstituiertes oder durch Hal oder CN substituiertes
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Cycloalkyl mit 2 bis
4 C-Atomen, mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 10 C-
Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 10 C-Atomen oder Cycloalkyl
mit 4 bis 7 C-Atomen,
- 10 Het bevorzugt einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach
durch A und/oder Hal substituierten, gesättigten,
ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen
heterocyclischen oder einen ein oder zwei Heteroatome
enthaltenden linearen Rest mit 1 bis 15 C-Atomen,
- 15 Ar einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A
und/oder Hal, OR^5 , $OOCR^5$, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, CN, NO_2 ,
 NH_2 , $NHCOR^5$, CF_3 oder SO_2CH_3 substituierten Phenylrest,
- 20 n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5
- und
- Hal F, Cl, Br oder I
- 25 bedeuten, sowie deren Salze und Solvate, Enantiomere und
Racemate, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und
Prophylaxe von Krankheiten, die durch die Bindung der
Verbindungen der Formel I an 5 HT-Rezeptoren beeinflusst werden
können.
- 30 2. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 und/oder von
deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur
Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT-Rezeptor-antagonistischer
Wirkung.
- 35

3. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
- 5 4. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, 2 oder 3 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Psychosen, neurologischen Störungen, amyotropher Lateral-
- 10 sklerose, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).
- 15 5. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin R¹ Phenyl, 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5- oder 3,6-Difluor-, Dichlor- oder Dicyanophenyl, 3,4,5-Trifluorphenyl, 3,4,5-Trimethoxy- oder Triethoxyphenyl, Thiophen-2-yl oder
- 20 Thiophen-3-yl oder 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl bedeutet.
6. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin R³ (CH₂)_nCO₂R⁵, (CH₂)_nCO-Het, CHO, CH₂OR⁵, (CH₂)_n-Het, (CH₂)_nN(R⁵)₂ oder CH=N-
- 25 OA, (CH₂)_nN(R⁵)Het, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂OR⁵, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂Het, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂Het, (CH₂)_nN(R⁵)CH₂CH₂N(R⁵)₂, CH=CHCH₂NR⁵Het, CH=CHCH₂N(R⁵)₂, CH=CHCH₂OR⁵, CH=CHCH₂Het oder (CH₂)_nN(R⁵)Ar bedeutet.
- 30 7. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin R⁴ H bedeutet.
8. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin R² Phenyl, 2-, 3-
- 35 oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-Difluor- oder

Dicyanophenyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, 2- oder 4-Pyridazyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2- oder 3-Pyrazinyl, 2- oder 3-Furyl bedeutet.

5

9. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin X die Bedeutung CH aufweist.

10

10. Verwendung der Verbindungen der Formel (a) bis (o) gemäß Anspruch 1:

[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-
(4-methyl-piperazin-1-yl)-amin (a)

15

4-{2-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-
ethyl}-morpholin (b)

4-{3-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-
allyl}-morpholin (c)

20

1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-
ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol (d)

1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-
pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin (e)

1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-1H-
pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin (f)

25

1-[5-Furan-2-yl-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-
ylmethyl]-4-methyl-piperazin (g)

N¹-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-
ylmethyl]-ethan-1,2-diamin (h)

30

2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-
ylmethyl]-amino}-ethanol (i)

[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-
(2-methoxy-ethyl)-amin (j)

35

2-[[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-
ylmethyl]-methyl-amino}-ethanol (k)

- 1-[1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-[1,4]diazepam (l)
- 1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin (m)
- 5 1-[5-(2-Fluoro-phenyl)-1-(4-pyrrol-1-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazin (n)
- [1-Biphenyl-4-yl-5-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amin (o)
- 10 sowie deren Salze und Solvate.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/002353

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/04 A61K31/415 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| P,X | WO 03/031435 A (ACKERMANN KARL-AUGUST ; MERCK PATENT GMBH (DE); RAUTENBERG WILFRIED (D) 17 April 2003 (2003-04-17) claims 1-16 | 1-10 |
| X | DE 29 06 252 A (MERCK PATENT GMBH) 28 August 1980 (1980-08-28) cited in the application S. 8 , erster Absatz; Anspruch 1 | 1-10 |
| A | DE 22 01 889 A (MERCK PATENT GMBH) 19 July 1973 (1973-07-19) cited in the application Seite 2, letzter Absatz; Anspruch 1 | 1-10 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 August 2004

Date of mailing of the international search report

20/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/002353

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|---|--|
| WO 03031435 | A | 17-04-2003 | DE 10149370 A1 WO 03031435 A1 | 10-04-2003 17-04-2003 |
| DE 2906252 | A | 28-08-1980 | DE 2906252 A1 AU 5556280 A EP 0014847 A1 ES 8102120 A1 JP 55120583 A US 4258047 A ZA 8000922 A | 28-08-1980 28-08-1980 03-09-1980 01-04-1981 17-09-1980 24-03-1981 25-02-1981 |
| DE 2201889 | A | 19-07-1973 | DE 2201889 A1 AT 329062 B AT 26273 A AU 465081 B2 AU 4985272 A BE 793955 A1 CH 587270 A5 DD 104080 A5 DK 134177 B EG 10986 A ES 410618 A1 FR 2168357 A1 GB 1360959 A HU 165959 B IL 40854 A JP 50004085 A NL 7215334 A PL 83741 B1 RO 62763 A1 SE 397530 B US 3926999 A ZA 7208625 A | 19-07-1973 26-04-1976 15-07-1975 18-09-1975 13-06-1974 12-07-1973 29-04-1977 20-02-1974 27-09-1976 30-11-1976 01-06-1976 31-08-1973 24-07-1974 28-12-1974 31-03-1976 16-01-1975 17-07-1973 31-01-1976 15-01-1978 07-11-1977 16-12-1975 29-08-1973 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002353

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/04 A61K31/415 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Beitr. Anspruch Nr. |
|------------|---|---------------------|
| P, X | WO 03/031435 A (ACKERMANN KARL-AUGUST ; MERCK PATENT GMBH (DE); RAUTENBERG WILFRIED (D) 17. April 2003 (2003-04-17) Ansprüche 1-16 | 1-10 |
| X | DE 29 06 252 A (MERCK PATENT GMBH) 28. August 1980 (1980-08-28) in der Anmeldung erwähnt S. 8 , erster Absatz; Anspruch 1 | 1-10 |
| A | DE 22 01 889 A (MERCK PATENT GMBH) 19. Juli 1973 (1973-07-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, letzter Absatz; Anspruch 1 | 1-10 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. August 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/08/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wolf, C

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002353

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 03031435 A | 17-04-2003 | DE 10149370 A1 | 10-04-2003 |
| | | WO 03031435 A1 | 17-04-2003 |
| DE 2906252 A | 28-08-1980 | DE 2906252 A1 | 28-08-1980 |
| | | AU 5556280 A | 28-08-1980 |
| | | EP 0014847 A1 | 03-09-1980 |
| | | ES 8102120 A1 | 01-04-1981 |
| | | JP 55120583 A | 17-09-1980 |
| | | US 4258047 A | 24-03-1981 |
| | | ZA 8000922 A | 25-02-1981 |
| DE 2201889 A | 19-07-1973 | DE 2201889 A1 | 19-07-1973 |
| | | AT 329062 B | 26-04-1976 |
| | | AT 26273 A | 15-07-1975 |
| | | AU 465081 B2 | 18-09-1975 |
| | | AU 4985272 A | 13-06-1974 |
| | | BE 793955 A1 | 12-07-1973 |
| | | CH 587270 A5 | 29-04-1977 |
| | | DD 104080 A5 | 20-02-1974 |
| | | DK 134177 B | 27-09-1976 |
| | | EG 10986 A | 30-11-1976 |
| | | ES 410618 A1 | 01-06-1976 |
| | | FR 2168357 A1 | 31-08-1973 |
| | | GB 1360959 A | 24-07-1974 |
| | | HU 165959 B | 28-12-1974 |
| | | IL 40854 A | 31-03-1976 |
| | | JP 50004085 A | 16-01-1975 |
| | | NL 7215334 A | 17-07-1973 |
| | | PL 83741 B1 | 31-01-1976 |
| | | RO 62763 A1 | 15-01-1978 |
| | | SE 397530 B | 07-11-1977 |
| | | US 3926999 A | 16-12-1975 |
| | | ZA 7208625 A | 29-08-1973 |